

**مؤسسه انتشاراتے**

**پارسياندانش**

**مجموعه آموزشے**

**پذيرش دستيارات خصصي**

## **درسنامه پاتولوژي**

بر اساس

٢٠١٨ راييتر

استاد:

**دكتر شفيقه عسگري**

متخصص پاتولوژي - فلوشيب سينوباتولوژي علوم پزشكى تهران



**پارسياندانش**

## شناسنامه کتاب

عنوان و نام پدیدآور: درسنامه پاتولوژی بر اساس راینز ۲۰۱۸ / تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش  
مشخصات نشر: تهران: رنگین قلم ، ۱۴۰۰  
مشخصات ظاهری: ۱۵۵ ص: جدول  
فروخت: مجموعه آموزشی پذیرش دستیار تخصصی  
شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴ قیمت: ۱۶۹.۰۰۰ ریال  
و ضعیت فهرست نویسی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر بر اساس کتاب "Robbins basic pathology, 10th ed, 2018" به ویراستاری وینی کومار، ابولعباس، جان آستر است.

عنوان دیگر: اصول پاتولوژی عمومی.  
موضوع: آسیب شناسی

شناسه افزوده: Pathology

شناسه افزوده: کومار، وینی، ۱۹۴۴-م

Kumar, vinay

شناسه افزوده: عباس، ابول ک.

Abbas, Abul K

شناسه افزوده: آستر، جان سی

Aster, Jon C

شناسه افزوده: راینز، استنلی لونارد، ۱۹۱۵-م.. اصول پاتولوژی عمومی

شناسه افزوده: انتشارات پارسیان دانش

ردہ بندی کنگره: RB 111

ردہ بندی دیوبی: ۶۱۶/۰۷

شماره کتابشناسی ملی: ۸۵۶۲۲۶۲

ISBN: 978-964-7287-07-4



9

789647

287074

عنوان: درسنامه پاتولوژی بر اساس راینز ۲۰۱۸

تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

ناشر: رنگین قلم

نوبت جاپ: اول - ۱۴۰۰

شماره کان: ۱۰۰۰ جلد

ویراست: اول

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴

قیمت: ۱۶۹.۰۰۰ ریال

نشانی: تهران، سیدخندان، تقاطع شریعت، صلیع شمال غربی، ساختمان ۱۰۰۰، بلوک ۳، واحد ۳

تلفن: ۰۲۸۸۱۱۶۲، ۰۲۸۸۱۱۶۱

دورنگار: ۰۲۸۸۱۱۶۳

کانال تلگرام: telegram.me/Parsiandanesh

سایت: www.Parsiandanesh.com

## بسمه تعالی

«ما برآئیم که بهترین ها را به شما ارائه دهیم تا در موفقیت شما شهید باشیم»

### سخنی با همکاران گوامی:

موسسه انتشاراتی پارسیان دانش بیش از ۲۰ سال تجربه در آموزش دروس پژوهشی و برگزاری کلاس‌های آمادگی آزمون‌های پیش‌کارورزی و دستیاری، امروزه با استفاده از روش‌های نوین و برنامه ریزی‌های منحصر به فرد، مجموعه‌ای کامل از کلاس، کتاب، آزمون، فلش کارت، فیلم، صوت، خلاصه و بسته های مشاوره و برنامه ریزی جهت پژوهشکار و دانشجویان عزیز پژوهشکار فراهم نموده است. واقعیت‌های آزمون دستیاری، از جمله حجم بالای مطالب متون پژوهشکار، دشواری‌های مطالعه منابع اصلی، پرغلط بودن ترجمه‌ها و رقابت بالا در آزمون باعث شده مخصوصاً در سالهای اخیر کسب رتبه بالا و دستیابی به رشته دلخواه در آزمون دستیاری آسان نباشد. اساتید کمیته علمی موسسه پارسیان دانش با تجربه خود به داوطلبان کمک می‌کنند فهم راحتی در دروس داشته باشند و بتوانند مطالب را راحت تر به ذهن بسپارند و مجموعه کتابهای ضروریات دستیاری به همراه فیلم تدریس اساتید مطالب را ثبیت اولیه می‌کنند.

یکی از مسائلی که موسسه‌های انتشاراتی را در ایران همیشه با جالش و خسارت روپرتو کرده کمی غیرقانونی محتوای علمی بوده که نه تنها انگیزه اساتید را جهت نگارش و تدریس کم می‌کند بلکه باعث کاهش کیفیت کتب می‌شود. خرید کتاب از منابع اصلی باعث می‌شود کیفیت محصولات و محتوای علمی تولیدی هم روز به روز بالا رفته و بتوانیم خدمات متنوع تری به شما ارائه دهیم. امیدوارم بتوانیم روز به روز با ارتقای محصولات در خدمت شما فرهیختگان و آینده سازان پژوهشکار کشورمان باشیم.

مدیریت پارسیان دانش

### "همراه شما مستلزم تا موفقیت"

### ویژگی‌های این کتاب (جزوه) که در اختیار شماست:

- (۱) حجم مناسب جزوای با قابلیت تکرار و مرور سریع
- (۲) جامیت علمی، کامل و کافی طوری که نیاز همکاران از رجوع به **text** یا ترجمه‌ها و خلاصه‌های دیگر مرتყع می‌شود.
- (۳) تلفیق و دسته‌بندی ویدیو‌های تدریس شده اساتید با کتاب
- (۴) فونت مناسب نوشته‌های جزوی با تأکیدات در موارد با اهمیت وجود جداول والگوریتم‌های مهم جهت تسهیل در یادگیری
- (۵) رعایت تسلیس و توالی منطقی مطالب
- (۶) استفاده از مثال و اشکال مورد سوال منطبق بر ویدیوی تدریسی
- (۷) مشخص شدن مطالب و تغییرات جدید بر حسب رفنس
- (۸) استفاده از جمله بندی روان جهت درک راحت‌تر و مرور سریعتر
- (۹) استفاده از سوالات پره انتزاعی، دستیاری و ارتقای سالهای گذشته و سوالات تأییفی اساتید به صورت یک مجموعه تست همراه
- (۱۰) ارائه مجموعه خلاصه در همین جزوی جهت مرور هفته‌ی آخر

«آنچه بر تو سودمند است، در حصولش اراده کن، پایداری و استقامت نما و از پروردگاری کمک بخواه»  
حضرت رسول اکرم(ص)

**هرگونه کپی برداری از این مجموعه غیرقانونی و همراه با عدم رضایت شرعاً است**

**و با مخالفین بر خورد قانونی خواهد داشد**

مدیر علمی پارسیان دانش دکتر علی محمد فخر یاسوی

### «فتوایی از مراجع تقلید در صوره کپی گرفتن»

سوال: آیا کپی کردن کتابهایی که در حوزه‌ی پژوهشی به صورت توجهی یا تلخیص از منابع مختلف و بر مبنای تدریس اساتید داخلی است، در صورتی که بدانیم مولف و مدرس و ناشر رضایت ندارد، مجاز است؟  
پاسخ:

بسم الله الرحمن الرحيم

کد وه گیری: ۹۸-۲۸-۰۲-۹۲

با اهداء سلام و تحييت:

«در مورد کپی رایت، این کار جز با رضایت تولید کنندگان اصلی آن جازی نیست، مگر، در صورتی که از کفار حربی باشند!»

## آشنایی با سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش

همکار گرامی  
با سلام؛

مفتخریم که شروع خدمت نوین دیگری از آموزشگاه عالی آزاد پارسیان دانش (رشته های پژوهشی) را اعلام میداریم .  
سامانه آزمون های آزمایشی پارسیان دانش با هدف سنجش داوطلبان آزمون های مختلف پژوهشی، پیش از برگزاری آزمون رسمی توسط وزارت بهداشت طراحی گردیده است . با توجه به امکان حضور داوطلبان از سراسر کشور در آزمون های هفتگی، این سامانه **قابلیت سنجش داوطلبان و مقایسه آنها** را به واقعی ترین شکل ممکن فراهم میسازد. توجه به این نکته مهم است که برای رسیدن به حداکثر دقیقت در ارزیابی خود می بایست تا حداکثر ممکن به صورت **پیوسته و هر هفته** در این آزمونها شرکت نمایید و برآیند کلی نتیجه آزمون های شما (نمودار پایش و کاتame به کل آزمون ها) بهترین معیار جهت سنجش وضعیت شما در مقایسه با سایر داوطلبان می باشد.  
خواهشمند است به نکات زیر توجه فرمائید.

- ۱- هر هفته شما میتوانید در بازه **(مانی دو و نیم (۴۸ ساعته)** در روزهای پنجشنبه و جمعه در آزمون هفتگی شرکت کنید بنابراین در هر ساعتی از شباهنگ روز که برای شما مناسب تر است، شما میتوانید آزمون را شروع نمائید.
- ۲- به محض شروع آزمون می بایست آنرا تا پایان ادامه دهید (بسته به زمان آزمون ۲۰۰-۳۰ دقیقه) و امکان توقف آن وجود ندارد.
- ۳- بلاخلاصه پس از پایان هر آزمون، شما می توانید درصد **پاسخگویی و پاسفهای درست و غلط** را ملاحظه فرمائید.
- ۴- برای مقایسه خود با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران باید تا پایان مدت برگزاری آزمون صبر کنید. سپس میتوانید درصد پاسخگویی خود را با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران و همچنین با متوسط درصد اول کاربران مقایسه نمائید.
- ۵- آزمونهای جامع از این پس انتماداً به صورت **online برگزار** خواهد شد.
- ۶- توجه داشته باشید که در صورتیکه در تاریخ مربوطه به هر آزمون، مثلا آزمون جامع یک که در تاریخ ۱۳۹۸/۰۸/۳۰ برگزار خواهد شد، به آزمون وارد شوید و آن را پاسخ دهید، در آینده میتوانید سوالات و توضیحات را مشاهده نمایید، اما در صورت عدم ورود به آزمون در تاریخ مقرر، شما نمی توانید در آینده به آزمون دسترسی داشته باشید.
- ۷- جهت ورود به سامانه آزمون های پارسیان دانش می بایست وارد وب سایت [www.parsiandanesh.com](http://www.parsiandanesh.com) شده، سپس **۱۹۱۵** آزمون درست (است صفحه کلیک نمائید سپس با وارد کردن نام کابدی و (هز عیو) فود، می توانید به آزمون دسترسی داشته باشید.
- ۸- آزمونهای online برای مشترکان هضوری پارسیان دانش با **۵۵٪ تخفیف قواعد** بود، پس از آن حداکثر استفاده را نمائید . سایر داوطلبان، می توانند جهت ثبت نام با موسسه تماس بگیرند.
- ۹- مشترکان حضوری پارسیان دانش نیز جهت دریافت نام کاربری و رمز عبور خود می توانند با موسسه تماس حاصل فرمایند.
- ۱۰- در آینده فاز دوم این سامانه با امکانات متنوع و فراوان راه اندازی خواهد شد.

### با آرزوی موفقیت

دکتر علی محمد فخر یاسری  
مدیر علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

این مجلد در همه انتشارات به همراه موسسه انتشاراتی پارسیان دانش قابل فروش و عرضه نمی باشد و با هفتمانی برخود قانونی نمی شود.  
توجه مهم: موسسه پارسیان دانش در مناطقی از ایران نمایندگی رسمی دارد که در سایت پارسیان معرفی شده اند. فروش و عرضه این مجلد به هم در نمایندگی های یاد شده غیرقانونی است و مسئول قانونی ممایت از مخالف و ممنوع و هلزمدان مصوب سال ۱۳۹۸ میباشد و هر کس بدون اجازه ناشر آنرا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

کلیه محقق مادی و محلی این مجموعه ملمصر متعلق به انتشارات پارسیان دانش است .

# فهرست

عنوان	صفحه
-------	------

فصل اول	پوست
۱	
فصل دوم	سیستم عصبی مرکزی
۹	
فصل سوم	دستگاه تناسلی مردانه
۱۵	
فصل چهارم	دستگاه خونساز و لنفاوی
۲۵	
فصل پنجم	دستگاه تناسلی مؤنث و پستان
۴۵	
فصل ششم	دستگاه عضلانی - اسکلتی
۵۹	
فصل هفتم	دستگاه اندوکرین
۶۹	
فصل هشتم	دستگاه گوارش و حفره دهان
۸۱	
فصل نهم	بیماری‌های کبد، کیسه صفراء و پانکراس
۹۷	
فصل دهم	کلیه و مجاری جمع کننده
۱۱۳	
فصل یازدهم	دستگاه تنفس
۱۲۵	
فصل دوازدهم	بیماری‌های قلب
۱۴۳	

## بنام خدا

با سلام

موسسه فرهنگی انتشاراتی پارسیان دانش همواره پیشرو در برقراری عدالت آموزشی و همگانی کردن آموزش پزشکی بوده است. بدین منظور جهت بهره مندی داوطلبانی که امکان حضور در کلاس را ندارند، DVD و CD های آموزشی را ارائه نموده است. اکنون نیز مفتخریم در این راستا خدمتی نوین را به شما معرفی کنیم.

با فراهم ساختن زیر ساخت و تکمیل مراحل اجرا، اکنون امکان مشاهده کلاس، به صورت آنلاین به وجود آمده است. از این پس همکاران گرامی میتوانند از طریق اینترنت، هتی بوسیله تلفن همراه، هم‌مان با برگزاری کلاس آن را به صورت آنلاین ||  
سایت موسسه مشاهده کنند.

با این خدمت، داوطلبان سراسر کشور میتوانند با برنامه ریزی کلاس موسسه، همگام باشند. برنامه ریزی و مقید بودن به اجرای برنامه پایه‌ی موقفيت است. کلاس‌های آنلاین نسبت به آموزش از طریق DVD یا CD تقييد بيشتری از نظر زمانی و اجرای برنامه دارد. اميد است که اين خدمت نيز کارگشای همکاران گرامی باشد.

ما را با پيشنهادات و انتقادات خود ياري دهيد تا با ارتقاء خود بتوانيم خدمت بيشتری کنیم.

با آرزوی موفقیت

مدیریت پارسیان دانش

## بسم الله الرحمن الرحيم

سپاس بیکران پروردگار یکتا را که هستیمان بفشنید و فوشه پینی از علم و معرفت را (وزیمان ساخت.

رشته پاتولوژی یکی از گسترده‌ترین و مهمترین رشته‌های تخصصی پزشکی است که به عنوان مادر طب شناخته شده است. به طوری که در حیطه بالینی نتیجه‌ی پاتولوژی در اغلب موارد به عنوان تشخیص قطعی و تعیین کننده درمان بیمار محسوب می‌گردد. کتابی که در دست دارید خلاصه‌ای کامل از مهمترین مطالب کتاب پاتولوژی Basic رایزن ۲۰۱۸ مطابق با آخرین رفاهی اعلام شده از سوی وزارت بهداشت و آموزش پزشکی می‌باشد.

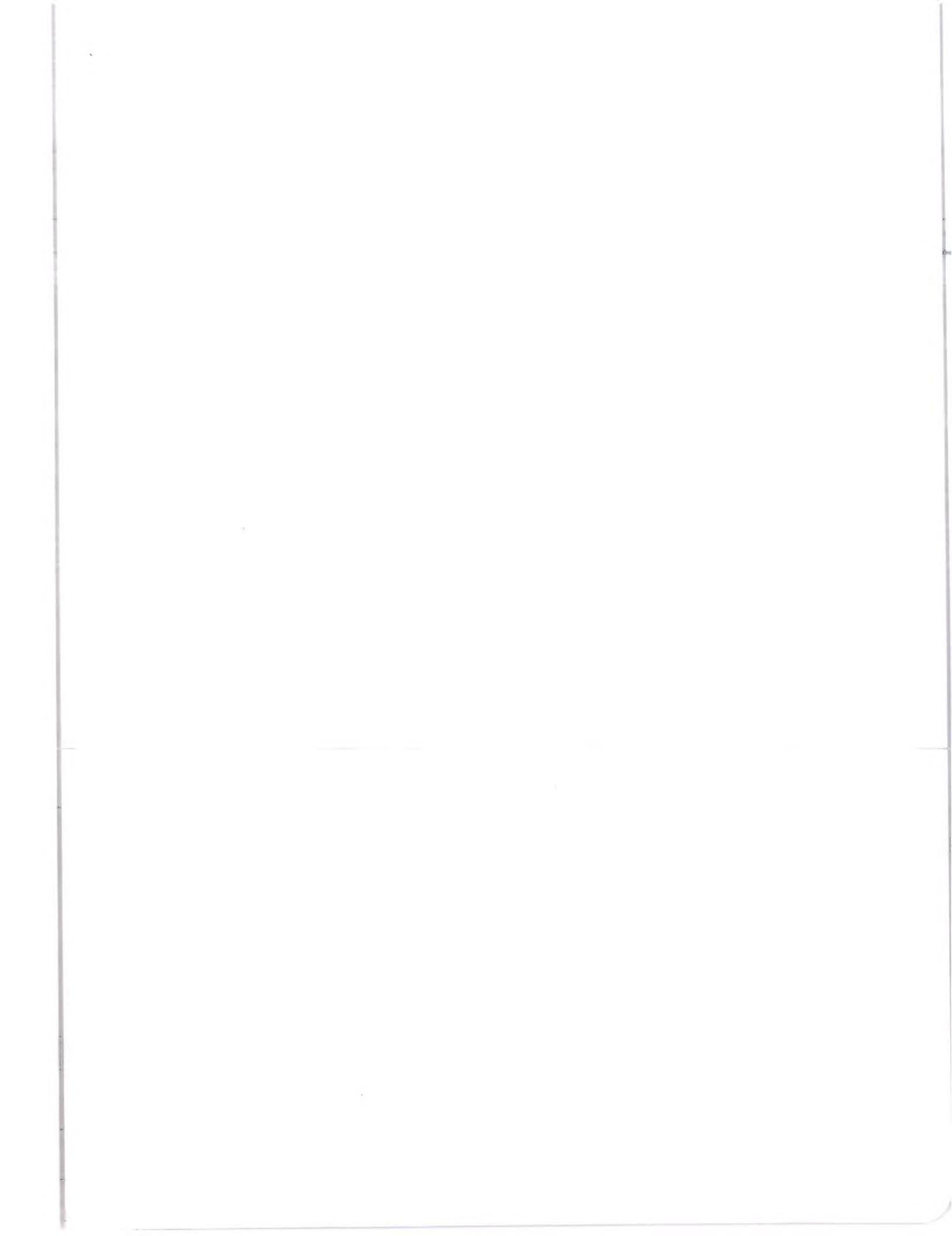
با توجه به حجم وسیع کتاب مرجع و اینکه برخی از مطالب پاتولوژی برای اکثر دانشجویان پزشکی عمومی گنگ و دشوار است، در این کتاب سعی شده است که مهمترین و پرکاربردترین مطالب جهت مرور سریع به زبان ساده و قابل فهم ارائه گردد. امید است این کتاب جهت ارتقای علمی و آمادگی دانشجویان و همکاران محترم به منظور شرکت در امتحانات دستیاری تخصصی و پیش‌کارورزی مفید واقع گردد. باعث خوشحالی است که انتقادات، نظرات و پیشنهادات خود را با بنده و موسسه محترم پارسیان دانش در میان بگذارید.

از زحمات مدیریت محترم و پرسنل دلسوز موسسه پارسیان دانش که در تهیه و آماده سازی این کتاب نهایت همکاری را با بنده داشته‌اند، کمال تشکر را دارم.

این کتاب را به پدر و مادر بزرگوارم، همسر عزیزم و خواهران مهربانم به پاس قدردانی از حمایت‌های بی‌منتشران تقدیم می‌کنم. در آخر این کتاب را تقدیم می‌کنم به همه بیماران، آنان که به بهای درد و رنجشان آموختیم.

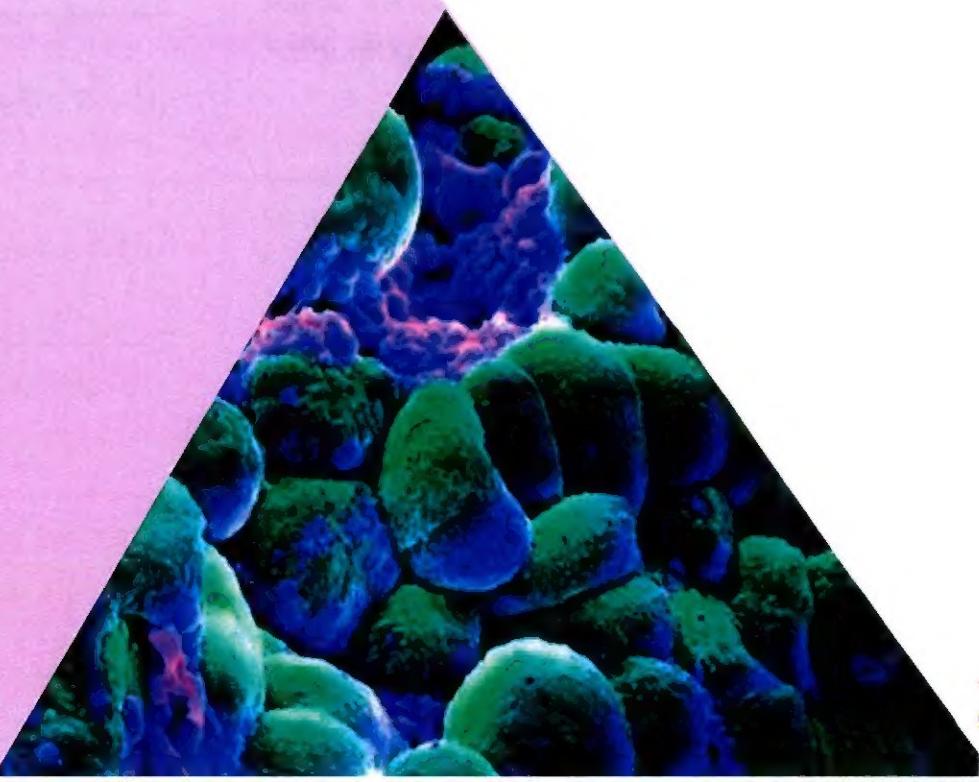
دکتر شنیده مکری

تخصص پاتولوژی - فروشیپ سینا پاتولوژی علمی پزشکی تهران



پوست

فصل اول



# پوست

## نامگذاری ضایعات پوستی

- **خراسیدگی (excoriation):** ضایعه تروماتیک که منجر به شکنندگی اپیدرم و ایجاد خراش پوستی می‌شود
- **لیکنیفیکاسیون (چرمی شدن):** پوست زبر و ضخیم که در اثر مالش مکرر ایجاد می‌شود.
- **ماکول و بیج:** ضایعه مسطح محدود که با پوست اطراف اختلاف رنگ دارد. (ماکول  $\geq 5\text{mm}$  و بیج  $<5\text{mm}$ )
- **پاپول و ندول:** ضایعه برجسته با سطح گنبدی یا صاف (پاپول  $5\text{mm} \geq$  و ندول  $<5\text{mm}$ )
- **پلاک:** ضایعه برجسته با سطح صاف که از به هم پیوستن چندین پاپول ایجاد می‌شود
- **پوسچول:** ضایعه برجسته که حاوی چرک است
- **پوسته:** رویش غیرطبیعی و خشک لایه شاخی که ناشی از شاخی شدن ناکامل است.
- **وزیکول، بول، تاول:** ضایعه برجسته و پر از مایع (وزیکول  $5\text{mm} \geq$  و بول  $<5\text{mm}$ ) واژه تاول برای هر دو ضایعه به کار می‌رود.
- **کهیبر:** ضایعه برجسته قرمز-سفید خارش دار گذاشت که به علت ادم درم ایجاد می‌شود.

## درماتوزها

- درماتوزهای حاد التهابی:** کهیبر، اگزما، اریتم مولتی فرم  
**درماتوزهای مزمن التهابی:** پسوریازیس، لیکن پلان، لیکن سیمپلکس کرونیکوس  
**درماتوز عفونی:** باکتریال، قارچی، واپرال

## درماتوز حاد التهابی

مشخصه بیماری‌های این گروه عبارتست از: ارتشاج سلول‌های تک‌هسته‌ای (به جای نوترووفیل‌ها) برخلاف التهاب حاد در سایر اندام‌ها) و ادم درم است.

## کهیبر

در اثر دگرانولواسیون ماست سل‌ها (اتصال آنتی‌زن به سطح ماست‌سل) و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق بسیار زیر درم بوجود می‌آید. (واکنش ازدیاد حساسیت نوع I)

در بروسی بافت‌شناسی، ادم درم سطحی و ارتشاج پراکنده سلول‌های تک‌هسته‌ای و به ندرت نوترووفیل و آنوزینوفیل در اطراف ونول‌ها دیده می‌شود.

پوست دارای دو لایه اپیدرم و درم می‌باشد.

لایه‌های اپیدرم به ترتیب از سمت درم به سمت خارج عبارتند از:

۱- لایه بازال

۲- لایه هاردار (Stratum spinosum)

۳- لایه گرانولار (Stratum granulosum)

۴- لایه شافی (Stratum corneum)

به مجموع لایه بازال و لایه خاردار (Prickle) لایه مالپیگی گفته می‌شود.

سلول‌های اصلی اپیدرم عبارت است از:

۱. کراتینوسیت (تنظیم هوموستاز پوست و ترشح انواع سیتوکاین‌ها)

۲. ملانوسیت

۳. سلول لانگهانس (ارائه و فرآوری آنتی‌زن‌های محیطی به غدد لنفاوی لوکال)

درم حاوی لنفوسيت‌های T کمکی ( $CD4^+$ ) و سیستوتوكسیک ( $CD8^+$ ) است.

## اصطلاحات میکروسکوپی

هیپرکراتوز: ضخیم شدگی لایه شاخی است.

پاراکراتوز: با حفظ هسته در لایه شاخی مشخص می‌شود. البته

پاراکراتوز در غشاء مخاطنی، طبیعی است.

دیسکراتوز: کراتینیزه شدن غیرطبیعی و بیش از موعد در یک سلول

یا گروهی از سلول‌ها در زیر لایه گرانولار

آکانتوز: هیپرپلازی منتشر اپیدرم

پاپیلوماتوز: برجستگی سطحی ناشی از هیپرپلازی و طویل شدن یا

عربض شدن پایه‌های درم

اسپونژیوز: ادم بین سلولی در اپیدرم که منجر به جدا شدن کراتینوسیت‌ها از یکدیگر و مشخص تر شدن پل‌های بین سلولی می‌شود

ونمایی اسفننجی به اپیدرم می‌دهد.

**نکات:**

- ✓ کهیر غیروابسته به IgE (دگرانولاسیون مستقیم ماستسل): در اثر موادی مثل مواد مخدر و آنتی بیوتیک
- ✓ رنگ آمیزی برای شناسایی بهتر ماستسلها در بافت: رنگ آمیزی گیمسا

در بررسی میکروسکوپیک، در درم، ارتضاح لنفوسيت دور عروقی سطحی، ادم درم و قرارگیری لنفوسيت‌ها در محل اتصال درم و اپiderم دیده می‌شود. به **ضایعه افیر Interface** درماتیت در محل تلاقی درم و اپiderم (dermatitis) گویند.

با گذشت زمان در اپiderم با نکروز لایه بازال و پیوستن آنها به هم پلیستر (تاول) تشکیل داده می‌شود. در این حالت درم و اپiderم از هم جدا می‌شوند.

اریتم مولتی فرم ناشی از دارو ممکن است به ضایعات جدی‌تر و وخیم مثل سندرم استیون جانسون یا TEN پیشرفت کند.

در **TEN** (نکرولیز توکسیک اپیدم)، نکروز در کل ضخامت اپiderم دیده می‌شود. (شکل شدید بیماری)

### درماتوزهای التهابی مزمن

#### پسوریازیس

یک واکنش التهابی وابسته به سلول‌های T است که اساس آن خودآینی است.

درگیری پوست همراه با ناخن‌ها دیده می‌شود. ضایعه نمادین آن یک پلاک صورتی با حدود مشخص با پوسته‌های سفید-نقره‌ای با اتصال ضعیف است.

ایجاد ضایعات پسوریاتیک به دنبال ترومای موضعی: فنوم کوبیر

در بررسی میکروسکوپیک، آکانتوز، طویل شدن منظم پاپی‌های درمی (با نمایی شبیه لوله‌های آزمایش در یک ردیف)، کاهش ضخامت لایه گرانولار اپiderم و پاراکراتوز دیده می‌شود.

همچنین صفحات سوپرایپلری (بخشی از اپiderم که نوک پایپلارهای درم را می‌پوشاند) نازک شده و عروق خونی پیچ خورده و گشاد پایپلارها با کندن پلاک‌ها بر احتی خونریزی می‌کنند. به این نقاط کوچک و متعدد خونریزی، علامت آزپیتز (Auspitz's sign) گفته می‌شود.

نوتروفیل‌ها تجمعات کوچکی را در نواحی اسپوتوزیوتیک اپiderم سطحی و لایه شانه پاراکراتوتیک تشکیل می‌دهند.

تغییرات مشابهی در عفونت‌های قارچی سطحی دیده می‌شود. (برای افتراق از رنگ آمیزی اختصاصی باید استفاده کرد)

#### درماتیت اگزمایی حاد

اگرما اصطلاحی بالینی است که شامل تعدادی از وضعیت‌هایی است که از نظر علت متفاوتند اما وجه مشترک همه آنها ضایعات قرمز رنگ، خارش‌دار، پاپلووزیکولاو و کراسه است که نهایتاً به پلاک‌های پرجسته پوسته ریزنده پیشرفته می‌کنند.

انواع درماتیت اگزمایی هاد: درماتیت تماسی آلرژیک، درماتیت انویک، درماتیت اگزمایی دارویی، درماتیت تحریکی اولیه.

در بررسی میکروسکوپی، وجه مشخص همه انواع درماتیت اگزمایی حاد، اسپوتوزیوز (ادم اپiderم) است (درماتیت اسپوتوزیوزی)

سایر ویژگی‌های بافت شناسی عبارت است از: ارتضاح لنفوسيتی دور عروقی و ادم در پایه‌های درم، دگرانولاسیون ماستسل‌ها و گاه ارتضاح انوزینوفیل نشان می‌دهد. ارتضاح انوزینوفیل در درماتیت دارویی برجسته‌تر است.

**نکات:**

- ✓ تنها نوع درماتیت با اساس ژنتیکی: درماتیت آتوپیک
- ✓ در صورت تماس آنتی‌زنیک مداوم و مالش و خارش شدید و مداوم ضایعه ← ایجاد لیکن سیمپلکس کرونیکوس (آکانتوز و هایپرکراتوز)

#### اریتم مولتی فرم

بر اثر آسیب اپی‌تلیوم توسط لنفوسيت‌های سیتوتوکسیک (CD8<sup>+</sup>) ایجاد می‌شود.

در شرح حال باید به سابقه ابتلا به عفونت‌هایی مثلا هریس سیمپلکس، مایکوپلاسمما و مصرف برخی داروها مثل پنی‌سیلین، سولفونامیدها آسپرین و داروهای ضد مالاریا دقت کرد.

بیماران طیف وسیعی از ضایعات (ماکول، پاپول، وزیکول و تاول) را دارند (علت نام مولتی فرم)

ضایعات تکامل یافته، نمای تیپیک هدف مانند (Target-like)

شده توسط نامهای ماکولار قرمز (رنگ)

## لیکن پلان

## درماتوزهای عفونی

**Impetigo** (زرد زخم) که شایع ترین عامل آن استافیلوکوک اورئوس و با شیوع کمتر استریتوکوک پیوژن است. فرم بولوس آن میتواند بیماری تاولی خود اینمی را تقلید کند. ضایعه بزرگ با دلمهای زرد نگ عسلی در اطراف دهان و بینی یا اندام ایجاد می‌شود.

مشخصه‌ی آن تجمع نوتروفیل‌ها زیر لایه شاخی است که منجر به یک پوسچول ساب کورتال می‌شود. در رنگ آمیزی گرم کوکسی در ایدرم دیده می‌شود.

**عفونتهای قاچی سطحی** با ارتتاح نوتروفیل ایدرم همراهند.

**عفونتهای قاچی عمیق** منجر به واکنش‌های گرانولومایی می‌شوند.

**کنکته:** رنگ آمیزی PAS (قرمز) و GMS یا گوموری متامین سیلور (سیاه) برای قارچ میتوانند مکم کننده باشند. عفونتهای سطحی منجر به ایجاد ماکول‌های قرمز خارش دار پوسته ریزنده می‌شوند و می‌توانند خلاهر حلقوی (annular) داشته باشند و شبیه به پسوریازیس یا اکزما باشند.

## (Wart)

ضایعات تکثیری سلول‌های اپی‌تیال سنگفرشی هستند. این ضایعات عمدتاً توسط انواع کم فطر HPV مثل ۶ ۹ ۱۱ ایجاد می‌شوند.

خصوصیات بافت‌شناسی مشترک رگیل‌ها عبارتند:  
از:

- هیپرپلازی ایدرم که ماهیت مواج دارد (هیپرپلازی پایپلوماتوز ایدرمی)
- کوپلوماتوز (هاله) (وشن دوز هسته سلول‌ها در لایه سطحی اپیدرم)

- گاه گرانول‌های کراتوهیالن برجسته و تجمعات پروتئینی سیتوپلاسمی اتوژنوفیلیک مضرس که نشانه اختلال بلوغ می‌باشد.

مشخصه‌ی آن پاپول و پلاک مسطح، چندوجهی، ارغوانی رنگ و خارش دار است.

(6p→Pruritic- purple-polygonal- planar-papules and plaque)  
این پاپول‌ها توسط نقاط یا خطوط سفیدرنگ به نام **استریای ویکهام** مشخص می‌شوند. به علت پاسخ اینمی سیتوکسیک با واسطه‌ی T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> است.

در بورسی بافت‌شناسی، ارتتاح ممتد لنفوسيت‌ها به صورت band-like در طول محل اتصال درم و ایدرم زیگزاگی دیده می‌شود که به آن **نمای دندانه‌ای** (Saw toothing) می‌گویند. در این ناحیه کراتینوسيت‌های بازآل دچار نکروز و دزرسانس می‌شوند. افزایش ضخامت لایه گرانول نیز دیده می‌شود که در داخل این لایه هسته دیده نمی‌شود. همچنین برخی از سلول‌های بازآل در پاسخ به آسیب، اندازه و شکل مشابه سلول‌های بالغ تر لایه خاردار می‌باشد که به آن **Squamatization** گفته می‌شود. سلول‌های بازآل نکروز و فاقد هسته چنانچه در درم پایپلری ملتهب دیده شوند به آنها **اجسام سیوات** (Civatte bodies) گفته می‌شود.

گرچه تغییرات فوق تا حدی شبیه تغییرات اریتم مولتی فرم است، اما لیکن پلان مزمن بوده و هیپرپلازی ایدرم، هیپرگرانولوز (ضخیم شدن لایه دانه‌دار) و هیپرکراتوز نشان می‌دهد. لیکن پلان و اریتم مولتی فرم بیماری‌هایی هستند که منجر به درگیری مخاط دهانی در لیکن پلان شایع است (به صورت پاپول‌های سفید رنگ شبک).

**لیکن سیمپلکس کرونیکوس (مزم)**: مشخصه‌ی آن زبری پوست است و ناشی از آسیب‌های مکرر موضعی مثل خارش یا مالش مکرر پوست است. به اشکال ندولار آن **Prurigo nodularis** می‌گویند.

در نمای پافت شناسی آکانتوز، هیپرگرانولوز، هیپرکراتوز، طویل شدن **Rete Ridges** و فیروز درم پایپلری دیده می‌شود.

به دلیل ایجاد ضایعه برجسته، اریتماتو و پوسته‌دار ممکن است با نتوپلاسم کراتینوسيت (SCC) اشتباه شود.

**نکته:** پمفیگوس بارداری زیرگروهی بالینی مجزا از این دسته است.

### درماتیت هرپتی فرم

- همراه با حساسیت به گلوتن و بیماری سلیاک (آنتی‌بادی IgA علیه گلوتن غذایی)
- در بالین پاپول‌ها و وزیکول‌های گروهی شدیداً خارش دار دو طرفه قرینه در سطوح اکستنسور مثل آرنچ مشاهده می‌شود.
- مشخصه بافت شناسی: تجمع نوتروفیل به صورت میکروآبسه‌های کوچک در نوک پایی‌های درم همراه با تشکیل تاول ساب اپیدرمی
- در ایمنوفلورسانس: رسوبات گرانولر IgA در نوک پایی‌های درم مشاهده می‌شود.

### تومورهای پوست

#### ضایعات خوش‌خیم و پیش‌بدخیم

##### کراتوزسبورنیک

در تعداد زیادی از این تومورها چهش گیرندهٔ فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF R3) دیده شده است. مشخصه‌ی ظاهری آن پلاک‌های گرد، اگزوفیتیک و سکه مانند با ظاهر مخلی و چسبندهٔ قهوه‌ای رنگ روی تنۀ افراد مسن است.

در بررسی بافت‌شناسی، صفحات سلول‌های کوچک شبیه سلول‌های لایه بازال (بازالوئید) و گاه حاوی ملانین (مسنون رنگ قهوه‌ای ضایعه) دیده می‌شود. همراه با آن تشکیل کیست‌های کراتینی (horn cyst)، کیست‌های کاذب شاخی (Pseudohorn cyst) و هیبرکراتوز از خصوصیات مشخصهٔ بیماری هستند.

**نکته:** ظهور تعداد زیادی از آنها می‌تواند تظاهر پارانوپلاستیک آدنوکارسینوم (خصوصاً معده) باشد که علامت Lesser Trelat گفته می‌شود.

### کراتوز آکتینیک (Solar keratosis)

یک ضایعهٔ پیش‌بدخیم است که بر اثر آسیب DNA ناشی از UV نورخورشید ایجاد می‌شود و با جهش در آن TP53 مرتبط است. در پوست در معرض آفتاب، دیده می‌شوند که رنگ بژنژهٔ قهوه‌ای با قرمز با قواصم شبیه گاغذ سنبلاده دارند.

وجه مشخصه آنها، تشکیل بلیستر در سطوح مختلف پوست است. انواع آنها شامل پمفیگوس (ولگاریس - فولیاسه)، بولوس پمفیگوئید و درماتیت هرپتی فرم می‌باشد.

### پمفیگوس

پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمنی است که در اثر از بین رفتن اتصالات طبیعی بین سلولی موجود در اپیدرم و اپی‌تلیوم سنگفرشی مخاطی به وجود می‌آید.

- سه نوع اصلی: ولگاریس (شایعترین)، فولیاسه، پارانوپلاستیک (همراه با بدحیمی داخلی)
- به دلیل واکنش افزایش حساسیت نوع II (واسطه آنتی‌بادی IgG) علیه دسموزوم بین کراتینوسیت‌ها) ایجاد می‌شود.
- در ایمنوفلورسانس: رسوبات بین سلول‌های کراتینوسیت از نوع IgG شبیه تور ماهیگیری دیده می‌شود
- در بالین تاول‌های شل و سطحی در زیر بغل، کشاله‌ران و صورت که به راحتی پاره و زخم، دردناک و عفونی می‌شود
- درگیری مخاط در ولگاریس شایع است (فولیاسه محدود به پوست است)

در بافت‌شناسی آکاتولیز (لیز شدن اتصال بین سلولی کراتینوسیت‌های اپیدرم) دیده می‌شود و به دنبال آن تاول داخلی اپیدرمی ایجاد می‌شود. تفاوت میان ولگاریس و فولیاسه: ولگاریس ← تاول بلافاصله با لایه بازال (سوپرایزال) و فولیاسه ← تاول در اپیدرم سطحی و زیر لایه شاخی (ساب کورنال)

**نکته:** به دنبال داروها، پمفیگوس از نوع فولیاسه است (نه ولگاریس)

### پمفیگوئید تاولی (بولوس)

- در اثر اتوآنتی بادی IgG علیه همی دسموزوم (اتصال درم و اپیدرم در محل غشای پایه) ایجاد می‌شود.
- در ایمنوفلورسانس: رسوب خطی IgG در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود
- در بالین تاول‌های سفت که به راحتی پاره نمی‌شود، ایجاد می‌شود.

مشخصهٔ بافت‌شناسی: تاول بزرگ ساب اپیدرم - اپیدرم فاقد آکاتولیز است (سقف تاول پوشیده از اپیدرم تمام ضخامت: افتراق از پمفیگوس)



## کارسینوم سلول بازال (BCC)

شایع ترین تومور پوستی است که اغلب در مناطق در معرض آفتاب دیده می شوند.

**مهمترین مشخصه مولکولی آن جوش مذکور در PTC H1 است** (سندرم گورلین به دلیل جهش ارئی ژن PTCH1 با خطر بالای BCC است). DNA مشابه BCC در افراد دچار نقص ایمنی و نقص در ترمیم (نه به اندازه SCC) بیشتر دیده می شود. همچنین جهش در P53 نیز شایع است.

این تومور در ظاهر به صورت پاپول یا ندول های مر واژیدی شکل هاوی عروق تلانگناتیک در سطح است.

BCC از سلول های شبیه لایه بازال اپiderم با **سلیتوپلاسم اندک** و هسته های کوچک پررنگ مشتق می شود و صفحات، طناب ها یا جزایر سلول های بد خیم در **هاتریکس استرومایی فیبروتیک** یا **موسینی قرار دارند**. هسته های سلول های هاشیه ای تومور نمای زرد بانی یا **palisading** ایجاد می کنند و به صورت کاذب یک شکاف بین سلول های تومورال و استرومای مجاور ایجاد می شود. (**Cleft artifact**)

**نکته:** BCC از سلول های بازال پوست و فولیکول مو منشاء می گیرد بنابراین در سطوح مخاطی دیده نمی شود.

**نکته:** ضایعات BCC تهاجم لوکال گسترده به استخوان و ... داشته اما متاستاز دور دست نادر است.

## حال های ملانوسیتی

به هر نوپلاسم خوش خیم مادرزادی یا اکتسابی ملانوسیت ها گفته می شود. بر اثر جهش های **توماتیک اکتسابی** عملکرد در BRAF یا RAS ایجاد می شوند.

**حال های ملانوسیتی** شایع پاپول های کوچک ( $5\text{mm} >$ ) بر زره تا قهوه ای رنگ با پیگماناتاسیون یکنواخت و حاشیه ای گرد و مشخص هستند.

در بررسی مورفولوژی، آتبی پسلول در پایین ترین لایه های اپiderم (نه در کل ضخامت اپiderم که معادل با کارسینوم درجا است) مشاهده می شود. همچنین در اپiderم پاراکراتوز نیز دیده می شود.

در درم، **الاستوز آفتای** شامل رشته های الاستیک آبی - خاکستری ضخیم ناشی از آسیب مزمن با آفتاب و ارتضاح لنفوسيتی دیده می شود.

## کارسینوم سلول سنگفرشی پوست (SCC)

### • رسک فاکتورها:

(۱) **محیط** (سرکوب ایمنی به خصوص در گیرندگان پیوند (به علت همراهی با HPV)، کارسینوژن های محیطی مثل قیر، زخم های مزمن بیهود نیافتنه، اسکار سوختگی قدیمی، آرسینک و اشعه یونیزان

(۲) **ژنتیک**

✓ **جهش P53** (ناشی از اشعه UV)

✓ **جهش HRAS** (ناشی از اشعه UV)

✓ **بیماری کزو درما اپیگمنتوزوم**

MCC ممکن است از کارسینوم درجا منشاء گیرد. در همه لایه های اپiderم دیده می شود اما تهاجم به غشای پایه وجود ندارد.

در بروزی مورفولوژیک کارسینوم سنگفرشی مهاجم، درجاتی مختلف از تمایز، از سلول های سنگفرشی چندضلعی همراه با کراتینیزاسیون وسیع (ایجاد مروارید کراتینی) تا سلول های گرد و آنپلاستیک، کراتینیزاسیون محدود و سلولی (دیس کراتوز) و کانون های نکروز ممکن است دیده شود.

**نکته:** تومور هایی که در زمینه کراتوز آکتینیک رخ دهند رفتار تهاجمی گستری دارند.

تومور هایی که در زمینه اسکار سوختگی، زخم و پوستی که در معرض آفتاب نبوده ایجاد می شوند و **SCC** های مخاطی (مشتق از دهان، ریه، مری) رفتار مهاجم تری دارند.

در موارد کاملا تمایز یافته SCC، مروارید های کراتینی و پل های بین سلولی دیده می شود.

حالهای ملانوسیتی انواع مختلفی دارند:

**فال پیوستگاه (Junctional nevus):** که در آنها آشیانه‌های ملانوسیتی در محل اتصال درم و اپiderم دیده می‌شود.

**فال ترکیبی (Compound nevus):** علاوه بر وجود آشیانه‌های سلول‌های خال در محل اتصال درم و اپiderم، این آشیانه‌ها در درم نیز جای می‌گیرند.

**فال درمه (dermal nevus):** در این نوع خال، آشیانه‌های اپiderمی محو شده و فقط در درم آشیانه‌های سلول‌های خال دیده می‌شود.

حالهای ترکیبی و درمال برجسته و خالهای پیوستگاهی صاف می‌باشند.

در بافت شناسی خال ملانوسیتی معمولی: سلول‌های ملانوسیتی گردتاً بیضی یک شکل و گرد، با هستک نامشخص و فقدان میتوz یا میتوz اندک دیده می‌شود.

## ◆ خال دیسپلاستیک

- از نظر بالینی دارای ویژگی‌های زیر است و خطر بالاتر ابتلاء به ملانوم را دارند:

- عدم تقارن (حاشیه‌ی نامنظم)

- سطوح نامنظم (ریگی شکل)

- رنگ متغیر (پیگمانتسیون variegation)

- دiameter > 6mm

شیوع خالهای دیسپلاستیک در سطوح در معرض و یا عدم معرض نور خورشید یکسان می‌باشد.

جهش‌های فعال کننده در BRAF یا RAS در خالهای دیسپلاستیک نیز ایجاد می‌شوند.

## ملانوم

در پوست، مخاطلات، مری، چشم و منیز دیده می‌شود.

### • عوامل خطرساز ملانوم:

مهترین ریسک فاکتور آن همانند سایر بدخیمی‌های پوستی آسیب به DNA در اثر تماس با UV به ویژه پوست روشن است.

### • تغییرات ژنتیکی:

- استعداد ارضی ملانوم خانوادگی در اثر چهش رده زایا در جایگاه P16 (CDKN2 A) 9P21
- توالی تغییرات DNA طی ملانوم در کل در اثر تماس با نور

خورشید:

۱. واقعه‌ی اولیه چهش فعل کننده در ژن‌های BRAF یا RAS

(شبیه خال معمولی)

۲. از دست رفتن عملکرد CDKN2 A و ژن سرکوبگر تومور P16

۳. نهایتاً چهش ژن‌های سرکوبگر P53 و PTEN (تونایی مقاومتاز)

- تغییر مولکولی متفاوت ملانوم در مناطق بدون تماس با نور آفتاب

(مثل مخاط): چهش کسب عملکرد در KIT

- در ملانوم دو مرحله رشد ساعاعی (Radial) و عمودی (Vertical) وجود دارد:

✓ مرحله رشد ساعاعی: زودرس است ابتدا گسترش جانبی ملانوسیت‌ها در مرز بین درم و اپیدرم (هایپریلازی لتیجینوس) و سپس رشد ساعاعی داخل اپیدرم (In situ) رخ می‌دهد.

✓ فاز رشد عمودی: با گذشت زمان، ملانوم به صورت عمودی به عمق درم رشد می‌کند و قادر بلوغ سلولی بوده و به صورت ندول در ظاهر دیده می‌شود. در این مرحله متاستاز رخ می‌دهد.

- فاکتورهایی که احتمال متاستاز در ملانوم را افزایش می‌دهند:

- افزايش ضفامت برسلو (Breslow thickness): عمق تهاجم ندول (از سطح لایه گرانولر تا پائین‌ترین نقطه توسمور در فاز ورتیکال)

- میتوز بالا

- وضعیت غده لفاؤی نکهبان با بیوپسی (Sentinel node)

- عدم برانگیختن پاسخ ایمنی موضعی

در بررسی بافت‌شناسی، سلول‌های ملانومی از سلول‌های خال بزرگتر بوده دارای هسته‌های درشت با حدود نامنظم، کروماتین متراکم در مجاور غشای هسته و هلالاتک‌های ائوزینوفیل برجسته (cherry red) می‌باشند که به صورت آشیانه‌های اپیدرمی (رشد افقی) و ندول‌های شبیه بالان (رشد عمودی) در درم دیده می‌شوند.

**نکته:** مهمترین علامت بالینی در ملانوم، تغییر رنگ یا اندازه یک ضایعه پیگمانته است.

**نکته:** علائم بالینی هشداردهنده ملانوم؛ بزرگ شدن سریع یک خال قبلی، ایجاد خارش یا درد، وقوع یک ضایعه پیگمانته جدید در بزرگسالی، نامنظمی کناره‌های یک ضایعه پیگمانته، مشاهده رنگ‌های مختلف در یک ضایعه.

# سیستم عصبی مرکزی

## فصل دوم

# سیستم عصبی مرکزی

## (۱) آستروسیتوم منتشر (diffuse) (درجه II)

در بررسی میکروسکوپیک، مشخصه آن افزایش خفیف تا متوسط در تعداد هسته‌های سلول‌های گلیال، درجاتی از پلئومورفیسم هسته‌ای و شبکه‌ای از استطاله‌های آستروسیتی GFAP مثبت (پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال) می‌باشد. مرز میان بافت نئوپلاستیک و طبیعی مغز ناواضح است.

جهش در ژن‌های ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) در آستروسیتوم درجه II و الیگودندروگلیوم‌ها دیده می‌شوند.

## (۲) آستروسیتوم آنابلاستیک (درجه III)

در بررسی بافت‌شناسی، تراکم سلولی و پلئومورفیسم بیشتری دارند و افزایش میتوزانند. نکروز و پرولیفراسیون اندوتلیوم عروق خونی ندارد.

## (۳) گلیوبلاستوم (GBM)

علاوه بر یافته‌های بافت‌شناسی مشابه با آستروسیتوم آنابلاستیک، دارای ویژگی‌های زیر است:

(۱) تکثیر عروق (عروق غیر طبیعی با نشت ماده حاجب در روش‌های تصویربرداری مشخص می‌شوند).

(۲) نکروز با نمای pseudo palisading کاذب: قرارگیری سلول‌های تومورال در اطراف مناطق نکروزه نمای فوق را به وجود می‌آورد. این دو ویژگی منجر به افتراق آستروسیتوم آنابلاستیک از GBM می‌شود.

- ظاهر گلیوبلاستوم متغیر به صورت نقاط سفت و سفید همراه با نقاط نرم و زردرنگ به دلیل نکروز همراه با دزنازیون سیستیک و خونریزی می‌باشد.

## تومورهای CNS

در کودکان اغلب تومورهای مغزی از حفره خلفی منشاً می‌گیرند در حالی که در بالغین تومورها عموماً در ناحیه فوق چادرینه‌ای قرار دارند. تومورهای CNS دارای ضایعات پیش بدخیم و یا *in situ* مانند سایر کارسینوم‌ها نیستند. متاستاز این تومورها به خارج از CNS به ندرت رخ می‌دهد.

## أنواع تومورهای CNS

### (A) اولیه

- منشا گلیال (تومورهای پارانشیم مغز)
  - آستروسیتوم ✓
  - الیگودندروگلیوم ✓
  - اباندیوم ✓
- منشا نورونی
  - سنترال نوروسیتوم ✓
  - کانگلیوگلیوما ✓
  - DENT ✓
- متفرقه
  - نئوپلایم با تمایز اندک (مدولوبلاستوم) ✓
  - تومور germ cell ✓
  - CNS لفوم اولیه ✓

### (B) ثانویه

متاستاز به پارانشیم مغز از: ریه (شایعترین)، پستان، ملانوم  
متاستاز به دور از: ریه، پستان، پروستات

## گلیوم‌ها

## آستروسیتوم

شایعترین تومور اولیه مغز در بالغین است که در دهه ۴-۶ شایع است. بیماران با علائمی چون سردرد، تشنج و نقايسن نورولوژیک مراجعه می‌کنند. عموماً نیمکره‌های مغز را درگیر می‌کند. در بررسی بافت‌شناسی، آستروسیتوم منتشر بر اساس درجه تمایز به سه گروه تقسیم می‌شود که با سیر بالینی و پرتوگرافی بیماری تطابق دارد:

آستروسیتوم درجه II و III تومورهای ارتشاجی، خاکستری و با حدود نامشخص می‌باشند.



## آستروستیوم پیلوسیتیک

تومورهای نسبتاً خوش خیم، عمدتاً در کودکان و جوانان هستند. اغلب در مخچه و گاه در بطن سوم، مسیرهای اپتیک دیده می‌شوند. کیستیک است و اغلب یک ندول چداری دارد.

### اپاندیmom

در دو دهه اول زندگی عمدتاً داخل بطنی (معمولاً نزدیک بطن چهارم) است و در بزرگسالان عمدتاً در نخاع دیده می‌شود و دو (زمینه) نوروفیبروماتوز نوع ۲ شایع است.

در بررسی ماکروسکوپیک، اپاندیmom‌های واقع در بطن چهارم از کف بطن‌ها منشا می‌گیرند.

در بررسی میکروسکوپیک، سلول‌هایی با هسته منظم و گرد تا بیضی با کروماتین گرانولر فراوان دیده می‌شود. که در زمینه‌ی فیبریلر (رشته‌ای) واقع شده‌اند.

گاه سلول‌های تومورال دور هم‌دیگر جمع شده (روزت Rosette) تشکیل می‌دهند.

یافته شایعتر دیگر تجمع سلول‌های مزبور در اطراف عروق به صورت Perivascular pseudo rosette می‌باشد و فضای متشکل از زوائد سلول‌های توموری بین سلول‌ها و رگ دیده می‌شود.

## تومورهای نورونی

### نوروستیوم مرکزی (Central neurocytoma)

نتوپلاسم با منشاء نورونی است که در داخل یا مجاورت بطن‌ها (معمولاً بطن سوم یا بطن طرفی) یافت می‌شود. تومور معمولاً Low grade است و مشخصه بافت شناسی آن، هسته‌های گرد و یک شکل (مشابه الیکودندروغلیوم) همراه با جزایر نوریلی می‌باشد.

### گانگلیوگلیوم (Ganglioglioma)

تومورهایی با رشد کند که مشکل از دو جزء گلیال ( مشابه آستروستیوم low grade ) و نورون بالغ هستند و معمولاً همراه با تشنج هستند.

### تومورهای نورواپی تلیال دیس امبریوپلاستیک

#### (DENT)

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor از تومورهای low grade با رشد آهسته در دوران کودکی است که با تشنج ظاهر می‌شود.

ضایعه عمدتاً سطحی و کورتیکال در لوب تمپورال است. از نظر میکروسکوپی نورون‌های گرد به صورت ستونی استقرار یافته و نورون‌های شناور (floating neurons) در یک زمینه میگزوئید مشهودند.

در بررسی میکروسکوپیک، تومور از سلول‌های دوقطبی دارای استطاله‌های بلند، نازک، مو مانند (زوائد پیلوسیتیک) به وجود آمده است که از نظر GFAP در زنگ آمیزی ایموجل هیستوشیمی مثبت می‌باشند. بعلاوه، الیاف (زنگال، اجسام گرانولار اتوژنتوفیل و کیست‌های کوچک نیز دیده می‌شود. معمولاً میتوز و نکروز مشاهده نمی‌شود.

**نکته:** فاقد چهش‌های IDH می‌باشند. عمدتاً دارای چهش BRAF می‌باشند.

## الیکودندروغلیوم

در دهه ۴۰-۵۰ زندگی شایعترند. از علائم بالینی شایع بیماران تشنج می‌باشد. شایعترین محل آن در نیمکره‌های مغزی (فرونتال و تمپورال) است.

شایعترین یافته انتیک شامل هدف هم‌مان قطعات کروموزومی 1p, 19q می‌باشد.

در نمای ماکروسکوپی تومورهای ارتساخی، خاکستری و زلتینی بوه و ممکن است با کلسیفیکاسیون همراهی داشته باشد.

الیکودندروغلیوم خوب تمايز یافته (درجه II) در بررسی میکروسکوپیک، صفحات سلول‌های منظم با هسته کروی و کروماتین گرانولار ظریف دیده می‌شود که هسته توسط‌های شفافی از سیتوپلاسم احاطه شده است. بعلاوه شبکه ظریفی از مویرگ‌های آناستوموز دهنده نیز در تومور دیده می‌شود. فعالیت میتوکنیک اندک است. کلسیفیکاسیون در حدود ۹۰٪ دیده می‌شود (مهم) الیکودندروغلیوم آناپلاستیک زیرگروهی مهاجم است که تراکم سلولی بیشتر، آنапلازی هسته‌ای و فعالیت میتوزی بالاتری دارد.



## تومورهای ژرمسل (سلول زایا)

در دو دهه اول زندگی ایجاد می‌شوند و در جنس مذکور بسیار فراوان ترند. germ cell tumor مناطق پینه آل و سوپرادرسلا (ایجاد می‌شوند و در بسیاری از خصوصیات با همتأیی گنادی خود مشابهت دارند. شایعترین تومور اولیه سلول زایا در CNS، ژرمینوم است که شبیه سمینوم بیضه می‌باشد.

## (Meningiomas)

عمدتاً در بالغین و با علائم مبهم و موضعی دیده می‌شود. به صورت توده هایی با حدود مشخص که به سخت شامه متصل هستند. در صورت ابتلاء به منتریوم‌های متعدد، بخصوص در همراهی با شوانوم عصب هشتم یا تومورهای گلیال باید وجود نووفیبروماتوز تیپ ۲ (NF2) مطرح شود. البته حدود ۵۰٪ منتریوم‌هایی که با NF2 همراه نیستند، چهش‌های در زن NF2 واقع بریازوی بلند کروموزوم ۲۲ (22q) را نشان میدهند.

- مهمترین نمایهای پاتولوژی در منتریوم:
- ۱. سلول‌ها به صورت گردبادی (Whored) قرار گرفته‌اند

### Psammoma body

- ۲. ترشمات اوزینوفیلی PAS مثبت
- منتریوم درجه یک (نمای معمول)
- منتریوم درجه دو (آتبیک): افزایش سلولاریتی، میتوز، رشد بدون الگوی گردبادی، هسته بزرگ، نکروز / همراه با رشد لوکال تهاجمی و عود بالآخر
- منتریوم درجه سه (آنالپلاستیک یا بدفیه): بسیار مهاجم، شبیه سارکوم یا کارسینوم درجه بالا، با میتوز بسیار بالآخر از نوع آتبیک.

## CNS متاستاتیک

عمدتاً از نوع کارسینوم هستند به صورت توده هایی با حدود مشخص عمدها در محل پیوستگاه ماده سفید و خاکستری دیده می‌شوند. مرز بین تومور و پارانشیم مغز مشخص است و اطراف آن ادم و گلیوز واکنشی دیده می‌شود. شایعترین متاستازها: ریه، پستان، پوست (ملانوم)، کلیه و گوارش متاستازها یک چهارم تا یک دوم تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند.

## تومورهای روانی (اویه)

### مدولوبلاستوم

شایعترین تومور ابتدایی نورونی - گلیالی دستگاه عصبی است که از نوروکتوندر مشتق می‌شود. اغلب در کودکان و هنوزمراه در مفهوم دیده می‌شود.

مدولوبلاستوم بسیار پرسلول است و دارای صفحاتی از سلول‌های آنالپلاستیک (Small blue) می‌باشد. (سلول-های کوچک با هسته پرنگ و سیتوپلاسم اندک) Homer wright اغلب در بین سلول‌های توموری Rosette دیده می‌شود (قرارگیری سلول‌های تومورال اطراف ناحیه نوروبیل مرکزی) - میتوز فراوان است.

**نکته:** مدولوبلاستوم به شدت بدخیم بوده (پروگنوز بد) اما نسبت به اشعه بسیار حساس است.

## سایر تومورها

### CNS اولیه

اغلب به صورت لنفوم سلول B بزرگ منتشر رخ می‌دهد. لنفوم CNS شایعترین تومور افراز دچار نقص اینمنی است که تقریباً همیشه با عفونت EBV همراه است. بعد از ۶۰ سالگی (افراد مسن) شایعتر است.

وجه افتراق لنفوم اولیه CNS از لنفوم متاستاتیک به مغز (ثانویه):

۱. در نوع اولیه ندول‌های متعدد توموری درون پارانشیم مغز وجود دارد و درگیری خارج از CNS غیرمعمول است
۲. نوع ثانویه معمولاً پارانشیم مغز را درگیر نمی‌کند. (ممولاً درگیر CSF یا متر)

در بروزی میکروسکوپیک: سلول‌های بدخیم از نوع سلول B بزرگ تمايل به قرارگیری در اطراف عروق و بطن‌ها دارند. تومورهای مرتبط با EBV حاوی مناطق وسیعی از نکروز هستند.

لنفوم نسبت به تومورهای گلیال حدود نسبتاً واضح تر دارد، اما به اندازه متاستازها مجزا نمی‌باشند.

**نکته:** مارکر CD20 جهت تأیید سلول‌های B کمک کننده است.

## سندروم‌های توموری خانوادگی

### بیماری فون هیپل لیندو:

اختلال ژنتیکی: زن سرکوبگر VHL، پروتئین VHL، آنژیوژن در پاسخ به هیپوکسی را کنترل می‌کند)

اختلالات بالینی: همانژیو بلاستوم مخچه و رتین و کمتر در ساقه مفرز و نخاع - کیست در کبد، کلیه، پانکراس و افزایش احتمال RCC دو طرفه.

**همانژیو بلاستوم**، تظاهر نورولوژیک اصلی بیماری است که در ظاهر به صورت نئوپلاسم بسیار پر عروق به صورت ندول جداری در کیست بزرگ و پر از مایع دیده می‌شود. (شیبیه آstrocytoma) و در مخچه شایعتر است.

در بررسی میکروسکوپیک، محلوطنی از مویرگ‌ها یا عروق کمی بزرگتر با جدار نازک همراه با سلول‌های استرومایی بینایی‌وارکوئله و PAS مثبت و غنی از لبید در بین آن‌ها دیده می‌شود.

### توبروس اسکلروز:

اختلالات ژنتیکی: یک سندروم اتوزوم غالب است.

(۱) زن سرکوبگر TSC1 که هامارتین را کد می‌کند.

(۲) زن سرکوبگر TSC2 که توبرین را کد می‌کند.

اختلالات بالینی: هامارتوم‌های کورتیکال CNS به نام توبر (به معنای گره) که با صرع همراهند، هامارتوم‌های ساب اپاندیمال که موجب هیدرورسفالی انسدادی می‌شوند. آنژیومیولیوم گلیموی، هامارتوم گلیال شبکیه، لنفانژیومیوماتوز ریوی، رابدمیوم قلبی.

فعالیت‌های شامل آنژیوفیروم، ضخیم شدن چرم مانند پوست به صورت پلاک‌های موضعی (shagreen patches)، نواحی هیپویگماتنه شبیه برگ درخت زبان گنجشک (ashleaf patches) و فیبروم زیر ناخن.

آstrocytoma غول آسای ساب اپاندیمال شایع است.

### Tuberous Sclerosis

A - Ashleaf spots

S - Shagreen patches

H - Heart rhabdomyosarcoma

L - Lung hamartomas

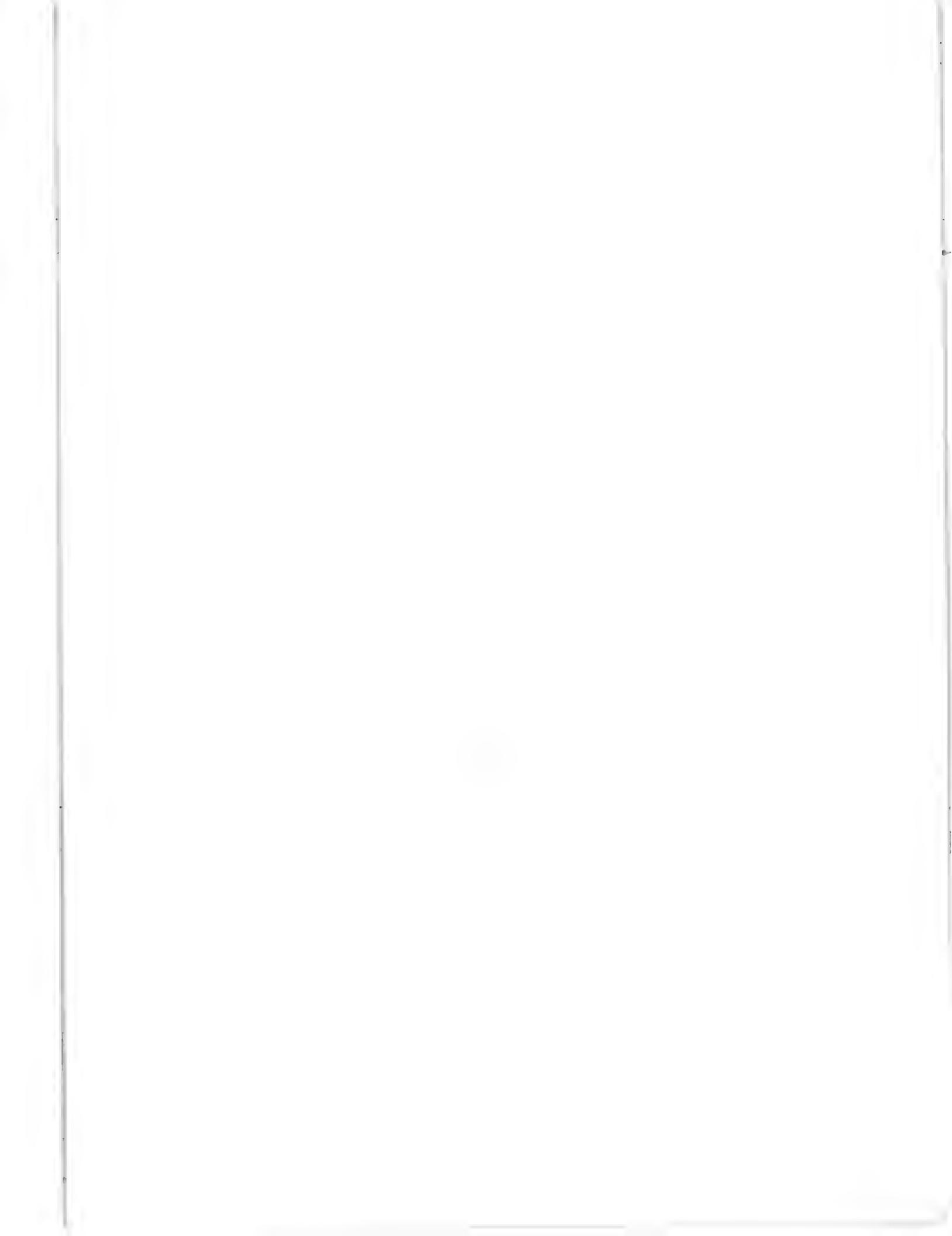
E - Epilepsy from cortical tubers

A - Angiomyolipoma in kidney

F - Facial Angiofibroma

در نمای ماکروسکوپی هامارتوم‌های کورتیکال سفت‌تر از قشر طبیعی و ظاهری شبیه سیب‌زمینی دارند که Tuber نامیده می‌شود

در بررسی میکروسکوپیک، هامارتوم‌های کورتیکال از نورون‌های بزرگ درهم، بدون تنظم و فاقد لایه بنده طبیعی قشر مغز تشکیل شده است که نمایی بینایین نماهای سورونی و سلول گلیال را باز می‌کند و دارای هسته بزرگ وزیکولار، هستک برجسته و سیتوپلاسم فراوان صورتی می‌باشد.



# سیستم تناسلی مردانه

## فصل سوم



# سیستم تناسلی مردانه

## کارسینوم زگیلی (Verucous carcinoma)

از انواع SCC است و وابسته به HPV نیست و الگوی رشد پایپلار دارد.

**در بررسی مورفولوژی:** بدون آتبیسی سلولی است و حاشیه‌های عمیق، گرد و جبابی (bulbous) دیده می‌شود. در حالیکه SCC حاشیه‌های ارتضاحی و نامنظم همراه با آتبیسی دارد.

**نکته:** به صورت موضعی تهاجم می‌کند اما متاستاز نمی‌دهد.

## ضایعات Testis

### کریپتو کیدیسم

عدم نزول بیضه به داخل اسکروتوم بعد از سن یک سالگی است. در حالت طبیعی: در ماه سوم بارداری نزول بیضه‌ها از حفره شکمی به داخل لگن رخ می‌دهد. در ۲ ماه آخر بارداری: نزول بیضه از لگن به اسکروتوم، اما الزاماً نزول کامل در بدلو تولد رخ نمی‌دهد. در بیضه نزول نکرده، خطر عقیمی و بدخیمی (۵-۳ برابر) افزایش می‌یابد. در کریپتو کیدیسم یک طرفه، احتمال آتروفی و بدخیمی در گناد نزول کرده طرف مقابل، افزایش می‌یابد.

در بررسی مورفولوژی، ممکن است در ابتدای زندگی، بیضه‌ها دارای ابعاد طبیعی باشند. در سن ۶-۵ سالگی در صورت عدم درمان، آتروفی توبول‌ها دیده می‌شود و تا زمان بلوغ پیشرفت می‌کند.

گاه کانسون هایی از نئوپلازی سلول زایای داخل توبولی

**(Intra tubular germ cell neoplasia)** می‌شود که می‌تواند منشاء تومورهای سلول‌های زایای (germ cell) باشد.

## نتوپلاسم‌های آلت

پوشش این ناحیه از اپی‌تلیوم سنجفرشی است و بیش از ۹۵٪ نئوپلاسم‌ها از آن منشاء می‌گیرند.

**نتوپلاسم‌های Penis:**

- **مهاجم:** کارسینوم وروکوز، (سطح نمای زگیلی دارد)، SCC
- **Insitu:** بیماری بوون

### بیماری بوون (Bowen Disease)

کارسینوم درجا (CIS) در این ناحیه است و به صورت یک پلاک منفرد بر روی تنہ آلت تناسلی قرار دارد.

**در بررسی مورفولوژی:** سلول‌های اپی‌تلیالی دیسپلاستیک بوده و میتوز پراکنده دیده می‌شود. اما نکته مهم سلامت غشای پایه است و سلول‌ها به استرومای زیرین تهاجم نمی‌کنند.

در ۱۰٪ موارد خطر تبدیل این بیماری به کارسینوم مهاجم سنجفرشی (SCC) وجود دارد.

### کارسینوم سلول سنجفرشی در Penis

**ریست فاکتورهای آن عبارتند از:**

- ✓ بهداشت ضعیف که منجر به مواجهه با **گاسینیوژن**‌های موجود در اسمگما (smegma) می‌شود (ترشح غدد سباسه در زیر پره پوس)
- ✓ HPV نوع ۱۶ و ۱۸
- ✓ مردان ختنه نشده سیگاری و بالاتر از ۴۰ سال

**در بررسی ماکروسکوپیک:** به صورت ضایعه‌ای پایپولار، کراسته و خاکستری رنگ در Prepuce glans یا دیده می‌شود که بعداً زخمی شده و ضایعه‌ای سفت، زخمی و با حدود نامشخص را ایجاد می‌کند.

**در بررسی میکروسکوپی:** به صورت معمول SCC کراتینیزه می‌باشد (شبیه سایر نقاط بدن)

بیضه مجاور Germ cell tumors در همه موارد دیده می شود.

نئوپلاسم های بیضه به دو دسته ای کلی تقسیم می شود:

## (۱) شایعترین نئوپلاسم بیضه Germ cell tumors

هملتند، عالم همگی بدخیم می باشند.

## (۲) نئوپلاسم های Sex cord-stromal

شامل سلول های سرتولی یا لیدیگ یا سرتولی - لیدیگ، غیرشایع و اغلب خوش خیم ترند و بدیلیل ترشح هورمونی، اختلالات اندوکرین ایجاد می کنند.

تومور های سلول (زایای بیضه) (Germ Cells) به دو دسته

تومور های سلول (زایای سمینومی و غیرسمینومی طبقه بندی می شوند.

## سمینوم

۵۰٪ نئوپلاسم های Germ cells را به خود اختصاص می دهد.  
(شایعترین نئوپلاسم زرم سل).

در بروزی ماکروسکوپی: به صورت توده هایی بزرگ با حدود مشخص، خاکستری، سفید رنگ با قوام نرم هستند که از سطح برش بیضه بیرون میزنند.

در بررسی میکروسکوپی: صفحاتی مشکل از سلول های

بزرگ با حدود سلولی هاشف، سیتوپلاسم شفاف حاوی گلیکوزن (PAS مثبت)، هسته های گرد با هستک واضح دیده می شود که توسط بافت فیبرو به لبیول هایی تقسیم می شوند. در این تیغه های فیری، ارتشاع لنفوسيت و گاه التهاب گرانولومی دیده می شود.

در ۱۵٪ موارد سلول هایی شبیه سن سیتوتروفوبلاست نیز

وجود دارند که منشأ افزایش خفیف hCG در سمینوم هستند

## کلکات مهم:

- گاه در توده های سمینومی بزرگ نکروز انعقادی کانونی دیده می شود اما خونریزی وجود ندارد. **خونریزی نشانه وجود یک جزء توموری غیرسمینومی سلول های (زایاست).**

- شایعترین محل متاستاز دیررس سمینومها، غدد لنفاوی ایلیاک و پارا آنوتیک می باشد.

- تومور مارکرهای سمینوم بیضه LDH است، AFP ترشع ذمی کند و در ۱۰٪ موارد hCG دیده می شود.**

- سمینوم به رادیوتراپی کاملاً حساس است و به شیمی درمانی نیز خوب پاسخ می دهد و مدت زمان طولانی به صورت موضعی باقی می ماند و بهترین پروگنوز را دارد.

موارد زیر نیز تغییرات آتروفیک بیضه مشابه با کریپتوکیدیسم دارند:

✓ ایسکمی مزمن

✓ ترومما

✓ پرتودرمانی

✓ شیمی درمانی

✓ حالات هیپر استروژنیسم مثل سیروز

## ضایعات التهابی

- ارکیت و اپیدیدیمیت غیراختصاصی: به صورت عفونت اولیه ادراری شروع شده و به بیضه گسترش می یابد. بیضه متورم و دردناک است و در بافت شناسی ارتشاع التهابی با نوتوفیل فراوان دیده می شود.

- ارکیت در نتیجه هی عارضه ای اوریون: در مردان بالغ شایعتر از کودکان است. در بافت شناسی عمدتاً ارتشاع التهابی للفوپلاسماسیتی دیده می شود.

- سل: معمولاً با اپیدیدیمیت شروع شده و بیضه به طور ثانویه درگیر می شود. در بافت شناسی التهاب گرانولوماتوز و نکروز پنیدی (کائو) دیده می شود.

## نئوپلاسم های بیضه

مهمنترین علت بزرگی بدون درد و سفتی بیضه ها هستند.

عوامل خطر عبارتند از:

### (۱) کریپتوکیدیسم

(۲) سندروم های مرتبط با دیس (آنژی بیضه) مثل testicular Feminization (سندروم عدم حساسیت به اندروژن) و سندروم کلاین فلتر

ناهنجاری های گروموزومی در تمام germ cell tumors ایزوکروموزوم بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲p (i12p) می باشد.

### کلکات نکته:

- احتمال خطربخیمی در برادران بیمار مبتلا به سرطان های بیضه افزایش می یابد. (سابقی فامیلی اهمیت دارد)

- وقوع سرطان در یک بیضه، خطر نئوپلازی در سمت مقابل را نیز افزایش می دهد.

- اغلب تومورهای بیضه از ضایعات درجا منشاء می گیرند که به صورت نئوپلاسم سلول زایای داخل توبول مشخص می شود. این ضایعات در کریپتوکیدیسم و دیسentrزی بیضه ها ایجاد می شوند.

- ضایعات درجا (in situ) به صورت کانون هایی در بافت طبیعی

## کوریوکارسینوم

در بورسی میکروسکوپی از صفحات سلول‌های مکعبی کوچک شبیه سیتوتروفوبلاست تشکیل شده‌اند که به طور نامنظم با سلول‌های لاله سیشیوتروفوبلاست بزرگ احاطه شده‌اند.

در رنگ‌آمیزی ایمونو‌هیستوشیمی، HCG در سیتوپلاسم سلول‌های سن سیتوتروفوبلاستی دیده می‌شود.

در ۱۰۰٪ موارد افزایش سطح HCG سرم وجود دارد.

## تراتوم

تراتوم؛ توموری که سلول‌های زیایی نئوپلاسمی در مسیر سلول‌های سوماتیک تمایز می‌یابند.

در شیرخواران و کودکان عمدتاً خالص (pure) و همگی خوش‌خیم هستند. در بالغین عمدتاً به صورت mixed با سایر تومورها و اغلب بدخیم هستند و بدون توجه به وجود عناصر بالغ تا نابالغ متاستاز می‌دهند.

در میکروسکوپی مجموعه‌ی ناهمگون و درهم از سلول‌ها یا بافت‌های مختلف عصبی، عضلانی، پوشش سنگفرشی (پوست)، تیروئید، پوشش برونش یا گوارشی دیده می‌شود که در یک استرومای فیبرو یا میگزوتید قرار می‌گیرند.

عناصر ممکن است بالغ (تراتوم mature) یا نابالغ شبیه بافت جنینی (تراتوم immature) باشند.

## تومورهای زرم سل Mixed

دو سینین ۱۵-۳۰ سال شایعتر است و دارای الگوهای ترکیبی مختلفی می‌باشد که **شایعترین آنها، ترکیب تراتوم + کارسینوم امبریونال** است.

در ۹۰٪ موارد افزایش سطح HCG و AFP سرم دیده می‌شود.

**تفاوت تومورهای سمینومی و غیرسمینومی سلول زیایی:**

- سمینوم؛ تا مدت‌ها محدود به بیضه، متاستاز در مراحل دیرتر و عمدتاً لنفاوی (ایلیاک و پاراآورت)
- غیرسمینومی؛ زودتر متاستاز می‌دهند. هم از طریق خون و هم لنفاوی و شایعترین متاستاز خونی کبد و ریه است.

**افزایش تومور مارکرهای سومی:**

**HCG**: کوریوکارسینوم و سایر تومورهای حاوی سری‌سیشیوتروفوبلاست

**الفافیتوپروتئین**: تومور کیسه زرد

**LDH**: سمینوم

## تومور اسپرماتوسیتیک

در گذشته سمینوم اسپرماتوسیتیک نامیده می‌شد ولی از نظر بالینی و بافت شناسی یک تشخیص معجزاً است.

در بورسی بافت شناسی سلول‌های چندوجبه در اندازه‌های مختلف دیده می‌شود.

**نکته**: برخلاف سمینوم‌ها قادر ارشاح لنفوسيتي، گرانولوم و سن سیتوتروفوبلاست هستند. با نشوپلازی داخل توبولي Germ cells همراه نیسلتلد و متاستاز نمی‌دهند.

## کارسینوم امبریونال

در بورسی ماکروسکوپیک؛ از توده‌های مهاجم باحدود نامشخص دارای کانون‌های نکروز و خونریزی تشکیل شده‌اند.

در بورسی میکروسکوپیک: سلول‌های نئوپلاستیک، بزرگ بوده محدود سلولی نامشخص، سیتوپلاسم بازوهیل، هسته‌های بزرگ با هستک برجسته دارند. سلول‌ها، به صورت صفحه‌ای، ساختارهای غددی و گاه پایپلری دیده می‌شوند.

## تومور کیسه زرد (تومور سینوس اندودرمال)

شایعترین نئوپلاسم اولیه بیضه در کودکان زیر ۳ سال هستند و در این سن پروگنوژ بسیار خوبی دارند. در بالغین اغلب به صورت Mixed همراه با کارسینوم امبریونال دیده می‌شود.

در بورسی میکروسکوپیک؛ سلول‌های اپی‌تلیال مکعبی کوتاه تا استوانه‌ای، تشکیل ساختمان‌های صفحه‌ای، زیکولاز (شبکه‌ای) غدد، پایپلری و میکروسیستیک می‌دهند. گاه سلول‌های تومورال در کار یکدیگر جمع شده و ساختارهایی شبیه کلومرول اولیه را یادآوری می‌کنند که به آن اچسان شیلر - دوال - Schiller - Duwall bodies (گفته می‌شود. (مهم))

کلیولهای هیالینی انورینوفیلیک حاوی آلفا یک آنتی‌تریپسین و آلفا فیتوپروتئین در سیتوپلاسم سلول‌های تومورال مشهود می‌باشد. با افزایش سطح سرمی آلفافیتوپروتئین نیز همراه است.

## هیپرپلازی خوش خیم پروستات

این بیماری بسیار شایع بوده و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. در ایجاد BPH، آندروژن‌ها نقش تقویت‌کننده دارند. DHT (دی‌هیدروتستوسترون) محرك هومونی اصلی برای تکثیر اجزاء غددی است و استروماین به شما می‌گوید که بواسطه‌ی آن‌زیم ۵ آلفا‌دی‌کتاز از تستوسترون در گردش ایجاد می‌گردد.

BPH تقریباً همیشه در قسمت داخلی نامهی بینایین پروستات (خ) می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپیک: در سطح مقطعی، زوایایی دیده می‌شود. (ندول‌های متعدد با حدود مشخص و برجسته)

در بررسی میکروسکوپیک: تکثیر هر دو جزء غددی و استرومایر دیده می‌شود.

غدد هیپرپلاستیک متعدد و مفروش از اپی‌تیلوم دولایه، (بازال مسطح و استوانه‌ای بلند) دیده می‌شوند. گاه برآمدگی‌های پاییلاری نیز داخل غدد دیده می‌شود. غالباً مجاری غدد حاوی ماده پروتئینی غلیظ به نام اپسام آمیلase هستند.

استرومای تکثیر یافته فیبروغضلانی بین غدد دیده می‌شود.

## کارسینوم پروستات

علل احتمالی کارسینوم پروستات:

### (۱) آندروژن‌ها:

✓ سلطان پروستات در مردانی که پیش از بلوغ اخته شده‌اند ایجاد نمی‌شود.

✓ افزایش سطح سرمی آندروژن‌ها با افزایش خطر کنسر پروستات همراهی ندارد.

(۲) وراثت: افزایش خطر کارسینوم پروستات در بستگان درجه اول فرد مبتلا و برخی نزادها

### (۳) عوامل محیطی

✓ شیوع بیشتر در مناطق جغرافیایی خاص رژیم غذایی غنی از چربی

(۴) تغییر ژنتیکی اکتسابی: ژن‌های الحاقی TMPRSS2-ETS در ۴۰-۶۰٪ سلطان‌ها

از نظر آناتومیک به چهار منطقه پری اورتال، ناحیه مرکزی، ناحیه بینایین (ترزیشنال) و ناحیه محیطی تقسیم شود.

از نظر بافت‌شناسی، از ساختارهای غددی مفروش از اپی‌تیلوم و لایه میوپی تلیال، واقع در استرومای همبندی تشکیل شده است.

ضایعات هیپرپلاستیک عمده در مناطق پری اورتال و بینایینی داخلی و اغلب کارسینوم‌ها در نواحی محیطی دیده می‌شوند. در نتیجه اغلب کارسینوم‌ها در معاینه رکتال قابل تشخیص هستند.

## پروستاتیت‌ها

تشخیص پروستاتیت بر اساس بیوپسی نیست زیرا یافته‌های آن غیراخلاصی است و بیوپسی از یک پروستات عفونی منجر به سپسیس می‌شود. استثنای پروستاتیت‌های گرانولومی است که برای رد کنسر حتماً باید بیوپسی انجام شود.

### (۱) پروستاتیت حاد باکتریال:

توسط عوامل ایجاد کننده UTI مثل باسیل‌های گرم منفی روده‌ای (مهمنترین آنها اشرشیا E.Coli) ایجاد می‌شود.

### (۲) پروستاتیت مزمن باکتریال

### (۳) سندروم درد لگنی هزمن:

که به انواع التهابی (حضور لکوسیت در ترشح پروستات) و غیرالتهابی (بدون لکوسیت) تقسیم می‌شود.

### (۴) پروستاتیت گرانولوماتو:

از انواع پروستاتیت مزمن است و به دلایل متعددی دیده می‌شود: ✓ شایعترین علت پروستاتیت گرانولوماتو، تزریق BCG جهت درمان کنسر سطحی مثانه است که از لحاظ بافت شناسی با سل پروستات غیرقابل افترق است.

✓ پروستاتیت گرانولوماتو قارچی فقط در افراد دچار ضعف ایمنی دیده می‌شود.

✓ انواع پروستاتیت گرانولوماتو غیراخلاصی در اثر واکنش جسم خارجی به ترشحات مجرأ و آسینی‌های پاره شده و نیز پس از جراحی پروستات (TURP) دیده می‌شود.

**نکته:** تنها نوع پروستاتیت است که به دلیل سفتی پروستات و افتراق از کانسر، بیوپسی صورت می‌گیرد.

### سیفیلیس

در مبتلایان به HIV شایعتر است و احتمال درگیری اندامها و نوروسیفیلیس بیشتر است.  
توسط اسپیروکت تپونما پایلیدوم که تنها میزان طبیعی آن انسان است ایجاد می‌شود.

تست‌های سرولوژی برای سیفیلیس			
تست‌های آنتی‌بادی غیر تپونما		تست‌های آنتی‌بادی تپونما	
MHATP	FTA-ABS	VDRL	RPR
ستجش آنتی‌بادی علیه آنتی‌زن اختصاصی اگانیسم	(اندازه‌گیری آنتی‌کاردولین آنتی‌بادی)		
۴-۶ هفته پس از ورود اسپیروکت‌ها	۱-۲ هفته پس از ورود اسپیروکت		
مثبت می‌شوند.	مثبت می‌شوند.		
علیرغم دریافت درمان تا مدتی طولانی	۴-۶ هفته مثبت باقی می‌مانند		
مثبت باقی می‌مانند	با درمان تیتر آنها افت می‌کند و نهایتاً منفی می‌شوند		
احتمال مثبت کاذب کل نتایج: ۲٪	احتمال مثبت کاذب بیولوژیک ۱۵٪	VDRL	
عمدتاً به منظور تأیید استفاده می‌شود	مفرد جهت غربالگری		
(در موارد تست‌های غیرتپونما می‌شود)	(در مرحله‌ی ثانیه قوبای مثبت هستند و در مرحله‌ی ثالثیه منفی می‌شوند.)		

ضایعه پاتوگنومونیک سیفیلیس، اندازه‌ی تکثیری به همراه ارتشاج غنی از پلاسماسیل است.

### سیفیلیس اولیه:

پس از طی دوره کمون (بطور متوسط ۲۱ روز)، ضایعه‌ای به نام شانکر در محل ورود میکروب در شریک جنسی دیده می‌شود. شانکر در آغاز به صورت پاپول سفت (افتراق از شانکر نرم هموفیلوس دوکره‌ای) و کوچک است که بتدریج بزرگ شده، زخمی بدون درد با حدود مشخص و قاعده‌ای مرطوب و تمیز به وجود می‌آورد. در میکروسکوپ‌های معمول با (نگ‌آمیزی نقره مانند وارتبین استاتیک) اسپیروکت‌ها قابل رویت هستند.

در بررسی میکروسکوپیک: اغلب کارسینوم‌های پروستات از نوع آدنوکارسینوم با درجات تمایز خوب تا متوسط هستند.

ضایعات با تمایز بهتر، از غدد پشت به پشت (Back to back) بدون وجود استروم در بین غدد تشکیل شده‌اند. غدد مزبور کوچکتر از غدد طبیعی بوده و از یک لایه سلول مکعبی مفروش شده‌اند و لایه قاعده‌ای موجود در غدد طبیعی وجود ندارد.

سلول‌های توموری سیتوبلاسم روشن تا بخش، هسته بزرگ و یک یا چندین هستک بزرگ دارند. با افزایش درجه تومور، ساختارهای غددی نامنظم، یا نماهای پایپلری، غربالی (cribriform) و گاه صفحه‌ای دیده می‌شود.

**نکته:** یکی از ابزارها برای grading (درجه‌بندی) کارسینوم پروستات، سیستم Gleason است که براساس میزان تمایز غددی و نمای (شد تومور در استروما) است.

درجه یک نمایانگر تمایز یافته‌ترین تومورها و با بهترین پروگنووز بوده و درجه ۵ هیچ تمایز غددی را نشان نمی‌دهند. (بدترین پروگنووز غربالگردی سرطان پروستات با ترکیب PSA و DRE است،

زیرا اغلب کانسرها کوچک، غیرقابل لمس و بدون علامت هستند. کنسر پروستات به علت موقعیت محیطی آن با احتمال کمتری نسبت به BPH منجر به انسداد پیشابرایه می‌شود. ممکن است در اوایل بیماری متأساز به غدد لنفاوی ریونال لگنی دیده شود. تهاجم به رکنوم غیرشایع است. در کارسینوم مهاجم متاستاز به استخوان شایع است که عمدتاً استئوبلاستیک می‌باشد.

### محدودیت PSA:

**۱- PSA**، آنتی‌زن اختصاصی پروستات و نه آنتی‌زن اختصاصی کارسینوم پروستات است و علاوه بر اپی‌تیلوم پروستات طبیعی در بدخیمی پروستات، پروستاتیت‌ها و هیپرپلازی خوش خیم پروستات؟ انفارکتوس و دستکاری‌های پروستات نیز افزایش می‌یابد.

**۲- PSA** در تعدادی از کارسینوم‌های پروستات افزایش نمی‌یابد. فایده‌ی PSA: پس از تشخیص سرطان، اندازه‌گیری‌های سریال PSA در ارزیابی پاسخ به درمان و همچنین کشف عود یا بیماری منتشر ارزشمند است.



### ◆ سیفیلیس ثالثیه:

شامل انواع زیر است:

**۱) آنورتیت سیفیلیسی** در مردان بسیار شایعتر بوده و اساساً به صورت اندازتریت اوبلیتران آنورت پروگزیمال است، که می‌تواند منجر به آنوریسم شود.

**۲) نوروسیفیلیس** انواع آن عبارتند از: بیماری مزمن مننگووسکولا، تابس دور سالیس و پارزی عمومی

**۳) سیفیلیس ثالثیه خوش خیم:** با ایجاد ۵۰۰ مشخص می‌شود که شایعترین محل آنها، استخوان (شکستگی پاتولوژیک و تورم)، پوست و مخاطرات (ضایعات ندولار یا زخمی) می‌باشد. گوم در بررسی ظاهری، به صورت توده‌ای سفت و نامنظم از بافت نکروزه است که توسط بافت همبندی احاطه شده است.

در بررسی میکروسکوپیک گوم: گرانولومی با نکروز انعقادی مرکزی و در اطراف آن ارتashان التهابی مشکل از لنفوپلاسماسل ماکروفاژهای فعال یا سلول‌های اپی‌تلیوئید و گاه سلول‌های giant دیده می‌شود. در بخش محیطی بافت فیروز دیده می‌شود.

اسپیروکت‌ها بذرگ در ضایعات دیده می‌شوند. پس کمتر از مراحل اولیه و ثانویه مسری است. در این مرحله تست‌های سرولوژیک غیرتریبونمایی منفی و تست‌های آنتی‌بادی تریبونمایی مثبت می‌باشند.

### سیفیلیس مادرزادی

سه تظاهر دارد: ۱- مرده زایی، ۲- سیفیلیس نوزادی - ۳- سیفیلیس مادرزادی دیررس

در موارد مرده بدنیآمده شایعترین تظاهرات عبارتند از:

◦ هیاتومگالی و فیروز پانکراس

در استخوان‌ها، التهاب، تخریب محل اتصال استئوکندرال در استخوان‌های بلند و جذب و فیروز استخوان‌های پهن جمجمه دیده می‌شود.

◦ ریه، سفت و رنگ پریده می‌شود که به دلیل ارتashان سلول‌های التهابی و فیروز جدار آلوئول (بنومونی آلبیا) می‌باشد.

### سیفیلیس نوزادی

نوزادان مبتلا دچار رینیت مزمن و ضایعات جلدی مخاطی مشابه ضایعات سیفیلیس ثانویه در بالغین می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک شانکر: از بین رفتن اپیدرم در ناحیه زخم و هیبریلازی در محیط آن مشاهده می‌شود. در درم، ارتashان لنفوسيت و پلاسماسل و اندازتریت پرولیفراتیو دیده می‌شود.

اندازتریت پرولیفراتیو شامل هیبرتروفسی و تکثیر اندوتلیوم، فیروز انتیما و تنگی مجرای رگ می‌باشد. گاه لنفادنوباتی ناحیه‌ای بدون درد نیز دیده می‌شود.

در بررسی سرولوژی: آزمون‌ها در مراحل اولیه، عمدتاً منفی هستند. بنابراین در صورت شک تشخیصی باید از بررسی ضایعه شانکر با میکروسکوپ Dark field استفاده کرد و که توسط آن اسپیروکت‌ها قابل مشاهده‌اند.

### ◆ سیفیلیس ثانویه:

حدوداً ۲ ماه پس از محو شدن شانکر و در بیماران درمان نشده ایجاد می‌شود. از دو گروه ضایعه تشکیل شده است: ضایعات جلدی - مخاطی و لنفادنوباتی وسیع

◦ ضایعات جلدی: ماقولوپاپولا، پوسچولا یا پوسته ریزنده هستند. توزیع متقاضی داشته و در کف دست و پا شایع است.

گاه ضایعاتی بر جسته با قاعده پهن به نام گوندیلوما لاتا در مناطق مرطوب پوست مثل کشاله ران و زیر بغل دیده می‌شود.

◦ ضایعات مخاطی شبیه کوندیلوما لاتا در حفره دهان، حلق و دستگاه تناسلی خارجی دیده می‌شود.

✓ اسپیروکت‌ها نیز قابل رویت هستند که مانند سیفیلیس اولیه مسری می‌باشد.

✓ در بررسی یافت شناسی اندازتریت تکثیر مشخصه بیماری است

✓ ضایعات جلدی - مخاطی سیفیلیس اولیه و ثانویه پر از اسپیروکت و به شدت آلوده کننده می‌باشد.

◦ لنفادنوباتی: در گردن و ناحیه اینگوئنال شایعتر می‌باشد. در این مرحله هم تست آنتی‌بادی‌های تریبونمایی و هم غیرتریبونمایی قویاً مثبت هستند.

در نهایت بیماران وارد مرحله تأخیری نهفته بدون علامت می‌شوند و تا ۲۰ سال بعد دچار علائم سیفیلیس ثالثیه می‌شوند.

در بررسی بافت شناسی غده لنفاوی، التهاب گرانولومی به همراه کانون‌های نکروز نامنظم و حاوی ارتشاخ نوتروفیل (آپسی نکروز) مشهود است و انکلوزیون‌های کلامیدیایی در سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیومی یا سلول‌های التهابی وجود دارد.

### شانکروئید (شانکر نرم)

عامل آن **هموفیلوس دوکرئی** یک کوکوباسیل گرم منفی و کوچک است که منجر به بیماری زخمی حاد و لنفادنوباتی می‌شود. ۷-۴ روز پس از ورود باسیل به بدن، پاپولی ارتیماتو و دردناک ایجاد می‌شود که پس از چند روز تبدیل به یک زخم نامنظم می‌شود. برخلاف شانکر سیفلیس ضایعه نرم است و ممکن است متعدد باشد. غدد لنفاوی بزرگ (buboies یا خیارک) و دردناک ممکن است با خوردنگی پوست سبب ایجاد زخم‌های مزمن درناشونده گردند.

در بررسی میکروسکوپیک زخم: از سطح به عمق به ترتیب سه لایه دیده می‌شود:

- ✓ نوتروفیل و فیرین
- ✓ بافت گرانولاسیون حاوی کانون‌هایی از نکروز و عروق ترومبوزه
- ✓ ارتشاح متراکم لنفوپلاسماسیتی در عمق

**نکته:** محیط کشت اختصاصی در دسترس نیست و تشخیص تنها بر اساس شواهد بالینی است.

### گرانولوم اینکوئیتال

یک STD فیروزان مزمن است که به وسیله **کالیهاتوبکتریوم گرانولوماتیس** که باسیل گرم منفی کپسول‌دار است ایجاد می‌شود. بافت گرانولاسیون فراوانی تولید می‌شود که در ظاهر به صورت تودهای نرم بنظر می‌رسد. برخلاف نام بیماری و برخلاف شانکروئید، دگیری خدد لنفس نامهای نادر بوده یا تنها تغییرات واکنشی غیراختصاصی دیده می‌شود.

### سیفیلیس مادرزادی دیررس

سیفیلیس مادرزادی درمان نشده که بیش از ۲ سال طول کشیده باشد تظاهرات آن عبارتند از: تریاد هوچینسون (دندان‌های پیشین مرکزی شکافدار، کراتیت بینایینی و کری عصبی)، ساق پای شمشیری، دندان‌های آسیای توت شکل، منزیت مزمن، بینی زینی شکل.

### سوزادگ (Gonorrhea)

**نکته:** همراهی با سایر STD‌ها به خصوص کلامیدیا تراکوماتیس شایع است.

انسان تنها مخزن **لایسیزیا گونووه آ** می‌باشد و تماس مستقیم با مخاط فرد آلوده منجر به انتقال آن می‌شود. باکتری توسط مولکول‌های چسبندگی و پیلی به این تیلوم استوانه‌ای یا ترنزیشنال متصل می‌شود و از میان آنها به بافت‌های زیرین نفوذ می‌کند.

در رنگ‌آمیزی گرم (gram stain) ترشحات اورترا، دیلوکوک گرم منفی فراوان در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها (اینتراسلولا) دیده می‌شود. عفونت گنوکوکی دستگاه تناسلی با انتشار به حفره صفاق سبب گسترش اگزودا به نواحی پاراکولیک راست و کبد شود و پری هپاتیت گنوکوکی ایجاد کند.

عفونت منتشر (توموسینوویت، آرتزیت و ضایعه پوستی) عمدتاً در افراد مبتلا به کمبود کمپلمان رخ می‌دهد و سوش‌های مزبور به عمل لیتیک کمپلمان مقاومند. علامت در مردان: سوزش و تکرار ادرار و ترشحات موکوسی-چركی اورترا.

### اورتریت و سرویسیت غیر گنوکوکی

عفونت با کلامیدیا تراکوماتیس شایع‌ترین علت STD و پس از آن اوره آپلاسما در مقام دوم غیر گنوکوکی قرار می‌گیرد.

کلامیدیا تراکوماتیس، باسیل گرم منفی کوچک و انگل داخل سلولی اجباری است.

کلامیدیا در برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی گره دیده نمی‌شود و قادر به رشد در محیط‌های کشت محمول نیست. بهترین روش تشخیص کلامیدیا، آمیلوفیکاکسیون اسیدهای نوکلئیک (PCR) در ادرار است.

### لنفوگرانولوم و نزوم (LGV)

در مرحله ابتدایی پاپول و زخم ناحیه تناسلی و در ادامه لنفادنوباتی اینگواییال یا فمورال دردناک یک طرفه همراه با تشکیل فیستول ایجاد می‌کند.

توسط کلامیدیا تراکوماتیس اما گونه‌ای متفاوت از ایجاد کنندگان سرویسیت و اورتریت غیر گنوکوکی رخ می‌دهد. (نوع L3, L2, L1)

بررسی بافت شناسی ضایعات اولیه عفونت تناسلی (وزیکول های قرمز و دردناک ناحیه تناسلی و مقعدی - رکتال) :HSV

۱. وزیکول های داخل اپیدرمی همراه توتوفیل و سولول های حاوی انکلوزیون داخل هسته ای ویروسی مشخص (به نام انکلوزیون کلاسیک کودری نوع A) دیده می شود. این ساختارهای داخل هسته ای یکنواخت، ارغوانی بوده و با هاله شفاف احاطه می شود.

۲. سولول های آلوده به هم پیوسته و لین سیتوشیوم - های چند هسته ای ایجاد می کنند.

## مانه

### وضعیت های غیر نیوبلاستیک

- سیستیت باکتریال
- سیستیت هموراژیک (خونریزی دهنده): در مصرف سیکلوفسقامید و عفونت آدنوبیروسوی
- سیستیت بینابینی: موجب سنتروم درد لگنی مزمن، به ویژه در زنان می شود.  
علایم: درد سوپرپوییک، هماچوری، سوزش ادرار، فیبروز دیواره مثانه مالاکوپلاکی: بیماری التهابی به دلیل نقص عملکرد فاکوسیتی ماکروفاز
- در بررسی بافت شناسی: مواد دانه دار (گرانولار) فراوان داخل سیتوپلاسم ماکروفازها همراه با رسوبات معدنی لایه لایه گرد هم مرکز از جنس کلسیم به نام **میکائیلیس گوتمان** دیده می شود.
- سیستیت پولیپوئید: در اثر تحریک مثانه، برجستگی های پولیپوئیدی پهن و برجسته به دلیل ادم شدید زیر مخاطی **نکته:** سیستیت پولیپوئید از لحاظ بالینی و بافت شناسی با کارسینوم پاییلاری یوروتیال اشتباه می شود

### نمیولاسم

- کارسینوم یوروتیال: شایعترین سرطان مثانه علامت: هماچوری بدون درد عوامل خطر: سیگار، کارسینوژن شغلی، درمان با سیکلوفسقامید، رادیوتراپی، سابقه خانوادگی **نکته:** کارسینوم سولول سنگفرشی (SCC) مثانه مرتبط با عفونت شیستوزوم هماتوبیوم است.

در بررسی میکروسکوپی: هیپریلازی شدید اپیتلیومی در کناره های زخم دیده می شود که به علت شباهت به کارسینوم سنگفرشی، **سُوداپیتالیوما توس هیپرپلازی** نامیده می شود.

در رنگ آمیزی گیمسای اسمری تهیه شده از اگزودا، کوکوباسیل ریز درون واکوئول های ماکروفاز تحت عنوان **اجسام دونوan** دیده می شود.

### عفونت با ویروس پاپیلوم انسانی HPV

این ویروس، اپیتیلیوم سنگفرشی را درگیر می کند و دارای انواع مختلفی است که به دو گونه کم خطر و پر خطر تقسیم می شوند. عمدتاً در ناحیه تناسلی زیرگروه های کم خطر شامل نوع ۱۱، ۶ هستند که در آنها DNA ویروس با زنوم میزبان ادغام نمی شود و به صورت اپیزومی آزاد باقی می ماند.

این گروه سبب ایجاد ضایعاتی به نام کوندیلوما اکومیناتا (زگل تناسلی) می شوند **از آن میکروستکوپی**، تکثیر شدید اپیتیلیوم سنگفرشی (آکانتوز)، پایپیلوماتوز و کوپیلوماتوز دیده می شود. **کوپیلوماتوزها**، که نشانه اصلی عفونت با HPV هستند، سولول های اسکواموس سطحی دارای هسته هیپرکروم، نامنظم و زاویه دار و **هاله شفاف دلو هسته** می باشند، که ناشی از اثر سیتوپاتیک ویروس است.

### هرپس سیمپلکس تناسلی

شامل HSV نوع ۱ و ۲ است که به ترتیب عفونت دهانی و تناسلی ایجاد می کنند اغلب موارد تب خالهای مقعدی - تناسلی توسط HSV-2 ایجاد می شود اما به دلیل افزایش تماس جنسی دهانی نوع یک نیز افزایش یافته است.

**علامت:** ضایعات تاولی موضعی دردناک همراه با سوزش ادرار، ترشحات پیشابرگی و بزرگی و دردناک شدن گره لقاوی موضعی و همچنین تظاهرات عمومی مثل تب، درد عضلانی و سردد PCR حساس ترین روش و ارجح برای انسفالیت هرپس است.

### بافت شناسی

- دو ضایعه پیش للاز کارسینوم یوروتیال مهاجم:

  ۱. نئوپلاسم‌های پایپلاری غیرمهاجم
  ۲. کارسینوم درجا (CIS)

#### تقسیم بندی تومورهای پایپلاری اوروتیال

**غیرمهاجم:** بر اساس درجه‌بندی با توجه به ساختار و شکل سلولی (که در پروگنوز مهمترین فاکتور محسوب می‌شود):

۱. پایپلوم
۲. نئوپلاسم یوروتیال پایپلاری یا ظرفیت بدخیمی پایین (Low malignant potential))

#### ۳. کارسینوم یوروتیال پایپلاری درجه پایین

#### ۴. کارسینوم یوروتیال پایپلاری درجه بالا

**CIS:** سلول‌های با ظاهر بدخیم در اوروتیوم مسطح، بدون چسبندگی به یکدیگر و بدون تهاجم به لامیناپریا، بوسیلهٔ سیتولوزی ادرار قابل تشخیص است. عمدتاً چند کانونی است. ۵۰-۷۰٪ به سمت سرطان مهاجم به عضله پیشرفت می‌کند.

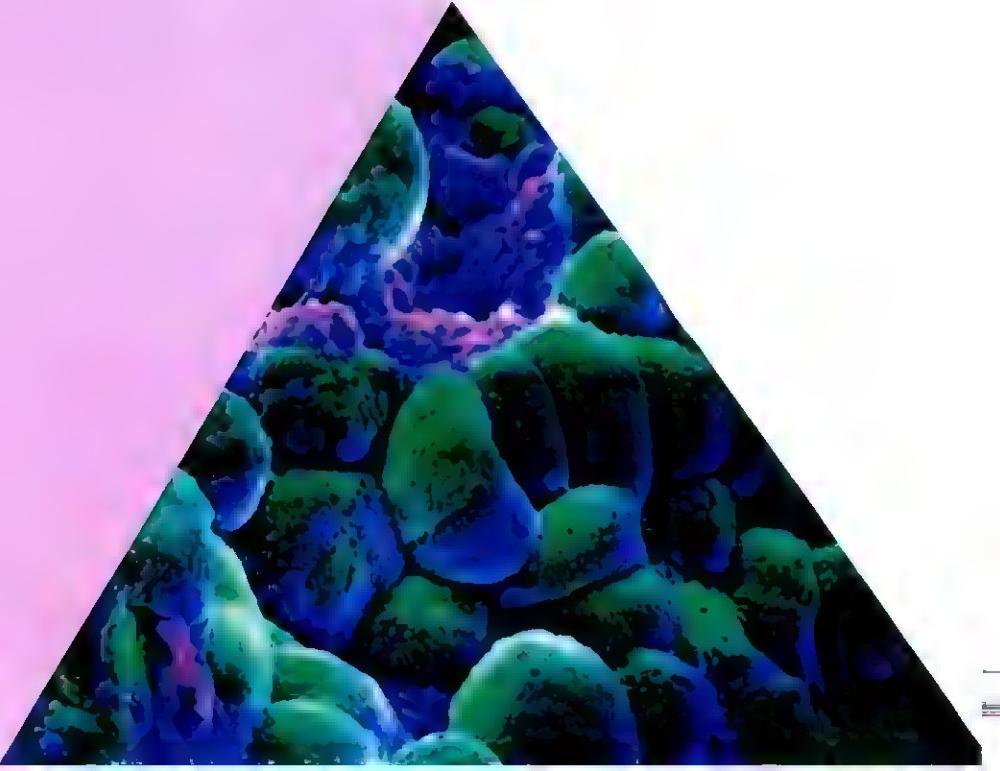
**کانسر اوروتیال مهاجم:** همان نمای CIS یا نئوپلاسم پایپلاری اما با تهاجم عمیق به عضله دیواره مثانه

**مهمترین عامل پروگنو:** وسعت تهاجم (عضله سطحی، عمقی، لایه ادواتیس مثانه یا چربی دور مثانه) و staging (میزان گسترش کانسر)

فاکتورهای خطر عود کانسر مثانه: اندازه تومور، stage (درجه و مرحله)، چند کانون بودن، میتوز، همراهی با CIS مخاط اطراف.

# سیستم خونساز و لنفاوی

## فصل چهارم



# سیستم خونساز و لنفاوی

## علل آنمی همولیتیک

### (1) اختلالات RBC (Intrinsic)

A. اکتسابی: هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)  
B. ارثی:

✓ **اختلافات غشایی:** نقص در پروتئین‌های غشا (اسفروسیتوز، الپیتوسیتوز)، نقص در لبیدهای غشا (آبتا لیبیوپروتئینیز)

✓ **اختلافات آنزیمه:** کمبود پیرووات کیناز و هگزو کیناز، کمبود G6PD و کلوتاپتیون سنتتاز

✓ **اختلافات هموگلوبین:** تالاسمی (کاهش ساخت Hb)، کم خونی داسی و هموگلوبین‌های ناپایدار (سنتر هموگلوبین با ساختار ناقص)

### (2) ناهنجارهای خارج RBC (Extrinsic)

A. با واسطه آنتی‌بادی: واکنش‌های انتقال خون، اریتروblastoz جنینی، کم خونی‌های اتوایمیون (دارو و لوپوس و عفونت و...)

B. ترومای به RBC: کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (TTP)، DIC، نقص دریچه‌های قلبی (DIC)، عفونت‌ها: مalaria

## اسفروسیتوز ارثی (HS)

75٪ به صورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. در ۲۵٪ موارد توارث اتوزوم مغلوب دارد که بیماری شدیدتر ایجاد می‌کند.

- پخش پروتئین‌های اسکلت سلولی (عمده‌تا اسپیکترین، آنکیرین و پروتئین‌های باند ۳) موجب تقاضی اتصالات عمودی غشا می‌شود. اختلالات به دنبال ناهنجاری‌های اسکلت غشای سلولی: کروی شدن کلیول‌های قرمز، کاهش سطح به حجم، کاهش قدرت انعطاف‌پذیری و در نهایت گیر افتادن در سینوزوئیدهای طحالی و فاگوسیتوز توسط ماکروفازهای طحال (همولیز خارج عروقی) عالی‌بالینی: آنمی، اسپلنومگالی (واضع و شدید) و یرقان + افزایش MCHC

## اختلافات کلیول‌های قرمز

### آنمی همولیتیک

کاهش طول عمر کلیول‌های قرمز که به علت افزایش تخریب آنها رخ می‌دهد. تخریب کلیول‌های قرمز ممکن است به صورت همولیز داخل عروق یا هرج عروقی باشد:

عامل تخریب	RBC	همولیز خارج عروقی (تخریب در داخل عروق) کبد و طحال	همولیز داخل عروقی (لیز نوسط ماکروفاز داخل کبد و طحال)
هدمه مکائیکی، فیزیکی، شیمیایی (کملمان، سم کلستریدیوم)	کاهش در شکل پذیری RBC یا با واسطه آنتی‌بادی	-	+
هموگلوبینوری	-	+	-
هموسیدرینوری	-	+	-
هیبریولیز رویینی غیرکنزوگه و ایکتو	+	(-)	-
هایتوگلوبین سرمه (بروتین اتصالی به هموگلوبین آزاد)	کاهش یافته	کاهش یافته	-
هیاتواسبلومگالی	+	-	-
سنگ صقرایی بیگمانه	+	-	-

نکته: شاه علامت تمام آنمی‌های همولیتیک، هایپرپلازی اریتروئید و افزایش تعداد ریکولوسمیت‌های است. ریکولوسمیت، افزایش LDH پلاسمای، کاهش هایتوگلوبین و افزایش بیلی‌روین غیرکنزوگه در آنمی همولیتیک دیده می‌شوند. تست کومبلن به تشخیص آنمی‌های همولیتیک ناشی از آنتی‌بادی کمک می‌کند.

در بررسی لام خون محیطی، RBC‌ها قادر ناجیه رنگ

بریدگی مرکزی بوده و ممکن است اچسماه Howell-jolly

(بقایای هسته) در RBC‌ها دیده شود.

می شود. در ابتدا داسی شدن RBC برگشت پذیر است اما نهایتاً با تکرار داسی شدن (علیرغم دریافت اکسیژن کافی)، سلول به صورت غیرقابل برگشت داسی شکل خواهد شد. نوزادان مبتلا، تا ۵-۶ ماهگی به دلیل وجود هموگلوبین F علامت دار نمی شوند در مغز استخوان هایپرپلازی جبرانی ارتروزوئید دیده می شود.

در بورسی خون محیطی، گلbul های قرمز با اشکال مختلف، طویل، داسی، دوکی و قایقی شکل دیده می شوند. سلول هدف (target cell) نیز ممکن است دیده شود.

آلفا تالا سمی همزمان از شدت داسی شدن می کاهد (کاهش علائم) همزمانی HbC و HbS موجب اختلال داسی شدیدتر و علامت دار می شود.

پیامدهای مورفولوژیک بالینی در آنمی داسی شکل شامل موارد زیر است:

۱. تکثیر سلولی در مغز استخوان با جذب استخوان و تشکیل استخوان جدید (برجستگی جمجمه و نمای گرافی crew cut)
۲. اسپلنومگالی متوسط در اطفال (به علت احتقان پولپ قرمز) و اتواسپلنکتومی در بزرگسالان (به علت استاز RBC و انفارکتوس بافتی)
۳. احتقان عروقی، ترومبوز و انفارکتوس در ارگان های مختلف مثل: پوست، مغز، شبکیه
۴. سندروم حاد قفسه سینه: به دلیل هایپوکسی، انسداد عروقی یا آمبولی چربی
۵. افزایش احتمال عفونت باکتری های کپسول دار (بنوموکوک) و افزایش استعداد ابتلا به استئومیلیت سالمونلایی

سه بحران (crisis) ممکن است رخ دهد:

۱. بحران انسداد عروق یا بحران دردناک (جدی ترین بحران)
۲. بحران آپلاستیک در اثر پاروویروس ۱۹ (مشابه اسپرسیتیز ارثی)
۳. بحران همولیتیک

تشخیص آزمایشگاهی:

- ۱- RBC داسی شکل در خون محیطی (در صفت داسی توسعه هایپوکسی در آزمایشگاه القا می شود)
- ۲- الکتروفورز (اثبات HbS)

در بافت شناسی طحالی احتقان طناب های طحالی و افزایش ماکروفاژ های طحالی و سینوزوئیدها که RBC را فاگوسیتیز کرده اند، دیده می شود.

با انجام اسپلنکتومی، کم خونی تصحیح می شود اما نقص RBC همچنان بر جای خواهد ماند.

✓ اسپرسیت های کروی، در محیط های نمکی هیپوتونیک، افزایش شکنندگی اسموئتیت (ا نسان می دهند، (آزمایش تشغیصی شکنندگی اسموئی)

✓ بیماران ممکن است به علت عفونت پاروویروس ۱۹ در گلbul های قرمز در حال رشد در مغز استخوان، دچار بصران آپلاستیک شوند. سنگ های صفرای ۵۰-۶۰٪ موارد دیده می شود.

### هموگلوبینوپاتی ها

هموگلوبین شامل تترامرهای متشکل از دو جفت زنجیره مشابه می باشد و در فرد بالغ به صورت زیر دیده می شوند.

Hb A:  $\alpha_2\beta_2$  ۹۶٪

HbA2:  $\alpha_2\Delta$  ۲٪

HbF:  $\alpha_2\gamma$  ۲٪

### آنمی سلول داسی

شایعترین نوع آنمی همولیتیک فامیلیال است. هایگزینی والین به های گلوتامیک اسید در موقعیت ششم زنجیره  $\beta$  منجر به تولید HbS می شود. در افراد هموزیگوت، تمام HbA با HbS جایگزین می شود، در حالیکه در افراد هتروزیگوت ۴۰٪ هموگلوبین HbS است، و بقیه از نوع HbA می باشد. (صفحت کمپونت داسی).

- Hbs اثر محافظتی در برابر عفونت مalariaی پلاسمودیوم فالسی پاروم دارد.

دو نتیجه مهم داسی شدن گلbul قرمز:

- ۱- آنمی همولیتیک مزمن متوسط تا شدید (به علت آسیب غشای RBC): داسی شدن غیرقابل برگشت
- ۲- هایپوکسی، ایسکمی، انفارکتوس و بحران های درد (به دلیل انسداد عروق کوچک ارگان ها): داسی شدن برگشت پذیر HbS تا زمانی که به اکسیژن کافی دسترسی داشته باشد تغییری در مورفولوژی RBC ایجاد نمی کند، با از دست دادن اکسیژن، هموگلوبین پلیمریزه می شود. تغییر در وضعیت فیزیکی HbS، موجب تغییر شکل RBC به فرم داسی یا هلالی (کرستیک)



### الکتروفوروز Hb

$\beta$  تالاسمی مازور  $\leftrightarrow$  افزایش HbF کاهش شدید یا فقدان HbA  
 $\beta$  تالاسمی مینور  $\leftarrow$  افزایش HbA2 و کاهش خفیف HbA

### ◆ تالاسمی $\alpha$

تالاسمی  $\alpha$  اغلب به علت هدف  $\alpha$  گلوبین و افزایش نسبی زنجیره‌های  $\beta$  و  $\gamma$  حاصل می‌شود. از آنجا که چهار زن فعال برای  $\alpha$  گلوبین وجود دارد، از دست رفتن تعداد مختلف زن‌ها، بیماری با شدت‌های مختلف ایجاد می‌کند:

- (α) فرد سالم

(۱) :-a/αα: حامل خاموش - بدون علامت و بدون ناهنجاری RBC

(۲) -α/αα: صفت تالاسمی (شیبیه تالاسمی مینور)، بدون علامت، فقط کاهش MCH, MCV (هایپوکروم میکروسیت)

(۳) -/-α: بیماری (β4) HbH، کم خونی شدید

(۴) ---: هیدروپیس فتالیس، مرگ داخل رحمی، Hb Bart (γ4) با حذف سه زن  $\alpha$ ، مازاد زنجیره‌های  $\beta$  گلوبین به صورت تترامر،  $\beta_4$  (HbH) و مازاد زنجیره‌های ۷ گلوبین (در روزهای اول زندگی) صورت تترامر γ4 (Hb Bart) را ایجاد می‌کند.

### ◆ علائم بالینی تالاسمی در کل

$\beta$  تالاسمی مینور و صفت  $\alpha$  تالاسمی: بدون علامت یا علامت خفیف، فقط هایپوکروم میکروسیت  
 $\beta$  تالاسمی مازور: آنمی شدید، اسپلنتومگالی، بدشکلی استخوانی، هموکروماتوز ثانویه، نیازمند انتقال خون بیماری هموگلوبین H و بتا تالاسمی intermediate: آنمی با شدت کمتر (متوسط) نیازمند انتقال خون مکرر نیستند، اسپلنتومگالی

### در بررسی لام خون محیطی:

- در تالاسمی مینور، RBC هایپوکروم میکروسیتیک، هیپوکرومیک و سلول هدف (Target cell) دیده می‌شود.

ک نکته: باید از آنمی فقر آهن افتراق داده شود.

- در تالاسمی مازور، میکروسیتوز و هیپوکرومی بسیار شدیدتر بوده، آنیزوپویکلولوسیتوز (تعییر شدید اندازه و شکل سلول‌ها)، ریکلولوسیتوز و نرموبلاست‌ها (گلبول‌های قرمز هسته‌دار) به وفور دیده می‌شود. بعلاوه در مغز استخوان این افراد هیپریالازی شدید رده اریتروئید مشاهده می‌شود.

### قالاسمی

مجموعه‌ای از اختلالات ارثی که بدنیال جهش‌های زن‌های گلوبین منجر به گاهنهش تولید زنجیره‌های  $\alpha$  و یا  $\beta$  شده و توارث اتوزوم هم غالب (codominant) دارند.

زنجیره‌های  $\alpha$  توسط دو زن  $\alpha$ - گلوبین واقع بر کروم佐م ۱۶ ساخته می‌شوند.

زنجیره‌های  $\beta$  توسط یک زن  $\beta$ - گلوبین واقع بر کروم佐م ۱۱ ساخته می‌شوند.

HbA تترامری از دو زنجیره  $\alpha$  و دو زنجیره  $\beta$  است (Hb بالغین)

### ◆ β تالاسمی

ناشی از جهش در زن  $\beta$  گلوبین می‌باشد که به دو شکل دیده می‌شود:

◦  $\beta^0$  که در آن هیچ زنجیره  $\beta$ - گلوبین تولید نمی‌شود.

◦  $\beta^+$  که در آن ساخت  $\beta$ - گلوبین کاهش می‌یابد.

افرادی که یک آلل غیرطبیعی را به ارث می‌برند، به تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی مبتلا می‌شوند. زنوتیپ آنها  $\beta/\beta^0$  یا  $\beta/\beta^+$  خواهد بود.

اکثر افرادی که دو آلل  $\beta^0$  یا  $\beta^+$  به صورت  $\beta^0/\beta^0$  یا  $\beta^+/\beta^+$  را به ارث می‌برند به تالاسمی مازور مبتلا می‌شوند. گاه افراد با زنوتیپ  $\beta/\beta^+$  به بیماری خیافتی موسوم به تالاسمی بینایین (Intermedia) دچار می‌شوند.

جهش در RNA splicing شایعترین علت  $\beta$  تالاسمی است و براساس محل جهش  $\beta^0$  یا  $\beta^+$  تالاسمی ایجاد خواهد شد. (برخلاف آفاتالاسمی حذف زنی نادر است)

مازاد زنجیره‌های  $\alpha$  گلوبین (که سنتز آنها به طور طبیعی صورت می‌گیرد)، به صورت انکلوزیون‌های نامحلول در RBC رسوب می‌کند و با آسیب به غشا و کاهش انعطاف‌پذیری آن RBC را جهت فاگوسیت آماده می‌نمایند (همولیز خارج عروقی).

عامل همولیز در  $\beta$  تالاسمی، زنجیره  $\alpha$  گلوبین است (نه  $\beta$  گلوبین)

### علت آنمی:

۱. تولید ناکافی HbA (ایجاد RBC هایپوکروم میکروسیت)
۲. تجمع آلفا گلوبین جفت نشده (آسیب غشای RBC همولیز و رسوبات داخل RBC)

تخربی پیش‌سازه‌ای اریتروئید در مغز استخوان، عامل خونسازی غیرمثر (اریتروپویز ineffective) است که در ادامه موجب کاهش هپسیدین، افزایش نامتناسب جذب آهن و نهایتاً اضافه بار آهن (هموسیدروز) و هموکروماتوز می‌شود (عامل مرگ و نارسایی قلبی).

علت نامگذاری هموگلوبینوری شبانه به این دلیل است که در طی خواب به علت احتیاس CO<sub>2</sub>, PH خون اسیدی شده و همولیز را سهیل می‌کند اما علت حمله‌ای بودن آن مشخص نیست.

ز عوارض خطرناک بیماری، ترومبوza داخل عروقی است. بنابراین درین بیماران در کنار ترومبوسیتومپلی، ترومبوza نیز دیده می‌شود. این ترومبوزاها تمایل به درگیری وریدهای احشایی شکمی مثل پورت یا هپاتیک دارند.

غلغله بیماران با آنی و کمبود آهن در نتیجه‌ی همولیز مزمن داخل عروقی تظاهر می‌کنند.

آذمی همولیتیک اتوایمیون (AIHA)

و باسطه تولید آنتی بادی علیه غشای طبیعی یا تغییر یافته RBC ایجاد شود.

آنچی همو لستک اتوامیون فاشی از آنتی بادی گرم

آنچه بادی تولیدی عمده IgG و ندتا IgA است که در رنجه فعال هستند (علت نامگذاری آنتی بادی گرم) علل : اولیه (ایدیوپاتیک) در ۶۰٪ موارد و ثانویه : لوپوس ریتماتو، داروها (متیل دوبیا، پنی سیلین، کینیدین)، لنفوم و لوسمی سلول IgG با تمایل بالا به RBC گلbul های قرمز را اپسونیزه کرد. و بدنبال آن فاگوسیتوز در ماکروفاژهای طحالی صورت می گیرد (همولیز خارج عروقی).

نفوم / لوسی، کم خونی همولیتیک ناشی از آنتی بادی های سرد هم می دهد.

علامت: اغلب آنما خفیف مزمن همراه اسپلنومگالی متوسط

آنمی همولیتیک اتوایمیون ناشی از آنتی بادی سرد

مشخصه آن، تولید آنتی‌بادی از نوع IgM با تمایل پایین به RBC است که در زیر ۳۰ درجه فعال نمی‌شود.

11c

ایڈیویاٹیک ✓

✓ ثانویه حاد: بدنیال بهبود عفونت مایکوپلاسما و منونوکلئوز عفونی (هموگلوبینوری در سرما به ترتیب بدلیل تولید آنتی I و آنتی i)

ثانويه مزمن: لتفوم سلول B مثل لنفوم لنفو بلاستيك ✓

IgM در درجه حرارت های زیر ۳۰ °C و در نواحی دیستال (دست ها و پاها که سرده ترند) به RBC متصل می شود. که قادر به تشییت کامل کمپلیمان تا مراحل آخر نمی باشد زیرا حداکثر فعالیت کمپلیمان در دمای ۳۷ °C است.

کمبود آنزیم G6PD

شایعترین ناهنجاری آنزیمی گلبول قرمزاست که منجر به آنمی همولیتیک می‌شود. نقص G6PD موجب کاهش گلوتاتیون احیا شده می‌گردد.

با قرارگیری RBC‌ها در معرض استرس‌های اکسیدان ناشی از سموم، عفونت‌ها، داروها (پریماکین، سولفوتامیدها، نیتروفوراتوئین، آسپرین با دوز بالا و مشتقان ویتامین K)، در سلول‌های دچار کمبود فعالیست آنزیمی، هموگلوبین تغییر شکل یافته به صورت انکلوزیون‌هایی به نام اجسام Heinz رسب می‌کند.

اجسام Heinz در صورت آسیب به غشای سلول منجر به همولیز داخل عروقی می‌شوند ولی ممکن است در حین عبور از فاگوسيت‌های طحالی، آسیب دیده و سلول‌های گاز (ده) (Bite Cell) را ایجاد کنند و نهایتاً با به دام افتادن در سینوزوتیدهای طحالی تخریب شوند. (همولیز خارج عروقی)

در گمبود G6PD ممکن است هم همولیز داخل عروقی و هم فارغ عروقی رخ دهد.

ژن G6PD بر روی کروموزوم X واقع است. (بیماری واپسیه به RBC‌های مردان مبتلا، چهار کمبود فعالیت متنبوب) بنابراین تمامی آنزیمی خواهند بود.

فعالیت آنزیمی خواهد بود.

#### **هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)**

نهانه نوع آنمی همولیتیک داخل عروقی است که به علت نقص غشایی اکتسابی ثانویه به چهش در سلول‌های بنیادی مفرز استخوان ایجاد می‌شود و به دلیل درگیری سلول‌های بنیادی می‌تواند به آنمی آپلاستیک تبدیل شود.

ژن PIGA (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان A) در حالت طبیعی در سترنگلیکولیپید داخل غشایی (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان) ضروری است که لزگرگاهی برای تعدادی پروتئین است. از اعمال این پروتئین‌ها، محدود نمودن فعال شدن خودبخودی کمپلیمان می‌باشد. (نقص پروتئین‌های دفاعی، در برخی افراد کمپلیمان)

زئن PIGA بر روی کرومزم X واقع است . بدلیل ایجاد جهش در سلول های بنیادی چند ظرفیتی مغز استمفوان، تمام ددهها به فعالیت لیتیک کمپلمان هساس می شوند. بنابراین همولیز (ناشی از لیز RBC)، عفونت (ناشی از کاهش WBC) و تروموبوسیتوینی ایجاد خواهد شد.



## آنمی‌های ناشی از کاهش خونسازی

شامل فقر آهن، کمبود ویتامین B12، اسیدفولیک، آنمی آپلاستیک، آنمی میلوفتیزیک و آنمی بیماری‌های مزمن می‌باشد.

### آنمی فقر آهن (IDA)

**شايعترین علت کم خونی فقر آهن، کمبود تنذیه‌ای و مهمترین علت آن از دست دادن مزمن خون است.**

سایر علل: بارداری و شیردهی، سلیاک (سوء جذب) تنظیم تعادل آهن به وسیله تنظیم جذب آهن صورت می‌گیرد. این تعامل را Hepcidin حفظ می‌کند که سطح سرمه آن با جذب آهن از ۵۰ درصد و سطح فروپروتین سرمه نسبت عکس دارد.

در اثر کمبود آهن مراحل زیر به ترتیب رخ می‌دهد:

- ۱- تخلیه ذخایر آهن که با کاهش آهن قابل رنگ‌آمیزی M.B و کاهش فربین سرمه مشخص می‌شود.
- ۲- کاهش آهن در گردش خون که با افت Fe سرمه و افزایش TIBC مشخص می‌شود
- ۳- افت Hb، کم خونی میکروسیتیک و هایپوکروم در گسترش خون محیطی و ایجاد علائم

• **معیارهای آزمایشگاهی تشخیصی:** کاهش فربین، کاهش آهن سرمه، کاهش اشباع ترانسفرین، افزایش TIBC، افزایش پلاکت (تروموبوسیتوز)

### آنمی بیماری مزمن

شايعترین کم خونی در بیماران بستری در بیمارستان است علت: عفونت میکروبی مزمن، اختلال ایمنی مزمن (RA) و نوپلاسمها پاتوزنز:

- ۱- مهمترین: سطح بالای هپسیدین ناشی از التهاب مزمن ( بواسطه سایتوکاین‌ها مثل IL6)
- ۲- کاهش تولید اریتروبوئتین و کاهش ساخت پیش‌سازهای اریتروئید مغز استخوان

• **علایم آزمایشگاهی بخلاف آنمی فقر آهن: ذخایر آهن مفرز استخوان بالا، افزایش فربین سرمه و کاهش TIBC شباهت با IDA: آهن سرمه پایین و آنمی هایپوکروم میکروسیتیک**

وقتی RBC‌های پوشیده از IgM و کمپلمان به نواحی مرکزی تر (گرمتر) بدن مهاجرت می‌کنند IgM آزاد شده و سلول‌ها فقط مفروش از C3b خواهند بود که یک مولکول اپسونین است و با فاکوسیتیوز RBC به‌ویژه توسط سلول‌های کوپفر کبد، منجر به همولیز خارج عروقی می‌شود. (بنابراین در این بیماری نیز مشابه بیماری کمبود G6PD ممکن است هر دو نوع همولیز داخل و خارج عروقی ایجاد شود).

۲ نتیجه مهم اتصال IgM

۱. آگلوتیناسیون (اتصال RBC‌ها به یکدیگر توسط IgM پنج ظرفیتی)
۲. پدیده رینود (کند شدن جریان خون در مویرگ‌ها به دلیل آگلوتیناسیون)

**تشخیص آنمی همولیتیک اتوایمیون** به نشان دادن آنتی‌بادی ضد RBC وابسته است که ممکن است بر روی گلبول قرمز متصل یا به صورت آزاد در سرمه باشد (به ترتیب بوسیله‌ی گومبیس مستقیم یا غیرمستقیم)

### آنمی همولیتیک ناشی از تروما به RBC

علل:

- ۱- دریچه مصنوعی قلب
- ۲- فیزیکی (دوى ماراتن)
- ۳- آنمی همولیتیک میکروآنثیپاتیک: آسیب به RBC حین عبور از عروق تنگ و ناهموار است که به دلایل ذیل دیده می‌شود: انعقاد داخل، عروقی منتشر (DIC)، شایعترین، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، پورپورای ترومبوسیتوبیک ترومبوتیک (TTP)، فشار خون بدخیم، لوبوس اریتماتو (SLE)، بدخیمی منتشر.

در بررسی لام خون محیطی، سلول‌های آسیب دیده (Shistocytes) دیده می‌شوند که دارای مورفولوژی سلول خاردار (Burr cell)، سلول کلاه‌خودی (Helmet cell) و (Triangular cell) هستند.



آنچه مکاله بلاستیک

یہ علت کمپود اسیدفولیک یا ویتامین B12 ایجاد م

شایعترین علت کمبود فولات به علت کمبود تغذیه‌ای و شایعترین علت کمبود B12، آنکه پرنیشیوز (وختیم) در اثر آنتی‌بادی علیه فاکتور داخلی معدده (حامل B12) می‌باشد.

معده (حامل B12) می‌باشد.

#### ◆ خصوصیات تشخیصی آنفی پرنیشیوز:

۱. سطح پایین B12 سرمی
  ۲. سطح طبیعی یا بالای فولات
  ۳. آنمی ماقروسیتیک، لکر
  ۴. پاییرسگمانته
  ۵. اتوآنی یادی سرمی بر ضد فاکتور
  ۶. راسخ تکلولوستی، قابل توجه

آنمی آپلاستیک (A.A)

مشخصه این بیمایی، سرکوب سلول رده‌ی میلوئیدی چند ظرفیتی و بدنبال آن کاهش هر سه ده گلبول‌های قرمز، پلاکت و گرانولوماتیت (یا هسته‌ساز) می‌باشد.

باتوزن AA کاملاً شناخته نشده است. اما ۲ علت عمده مطرح شده است:

۱- سرکوب خارجی و بسته به اینمنی (از طریق سلول‌های TH1 در برابر سلول‌های بنیادی خونساز که پس از مواجهه با دارو، عوامل عفونی آتی شوند).

-۲- اختلال داخلی در سلول‌های بنیادی (شواهد این علت نقاچی ارثی تلمیوزا در تعدادی از بیماران است که باعث کاهش طول تلومر می‌شود)

علایم بالینی: ضعف و رنگ پریدگی (به دلیل آنمی) پتشی و اکیموز (به دلیل ترومبوسیتوپنی)، عفونت (به دلیل نوتروپنی)

دز دم خون سیاهی، پاں سیاهی، چاند مرسو بروم، ترموسیر  
دیده نمی شود، گاه RBC‌ها کمکوسیتر هستند اما رتیکولوسیتوز  
دیده نمی شود.

در بررسی مغز استخوان، بیوپسی مفیدتر از آسیپراسیون است. زیرا به علت سلولاریتی پایین مغز استخوان، و اشغال بیشتر خصای آن با چربی آسیپراسیون dry tap می‌باشد.

در بررسی بیوپسی مغز استخوان، بیش از ۹۰٪ فضایین تراکم های استخوانی با چربی اشغال شده است و مغز استخوان هیپوسلولا ر است. گاه کانون های کوچکی از تنفسیت و پلاسماسل (که مورد آسیب قرار نمی گیرند) دیده مم شود.

## ❖ خصوصیات آنمی مگالوبلاستیک:

کمبود تقدیمهای اسید فولیک یا اختلال در جذب B12 با ایجاد نقص در سنتز DNA، باعث تأخیر بلوغ هسته و تقسیم سلولی می‌شوند. از آنجا که ساخت RNA و اجزای سیتوپلاسمی با سرعت طبیعی پیش می‌رود لذا سلول‌ها دچار N/C Asynchrony (عدم همخوانی هسته‌ای، سیتوپلاسمی) و بزرگی پیش سازهای سلولی در همه رده‌ها (اریتروئید، مکاکاریوسیتیک و میلوئید) و تشکیل مگالوبلاست در منز استخوان خواهد شد. برخی از سلول‌های پیش‌ساز که نقص شدید در ساخت DNA دارند، دچار آپوپتوز می‌شوند (اریتروپوئز غیرموثر) و برخی دیگر چند تقسیم را متحمل شده و سپس از بین می‌روند. بنابراین اکثر بیماران یان سیتوپلیتیک تحریبه خواهند کرد.

یان سیتوینی تجربه خواهند کرد.

**بهترین وجه افتراق** کمبود B12 و فولات (علووه بر علائم عصبی):  
اندازه گیری سطح فولات و B12 موجود در گلبول قرمز و سرماست.

مقایسه خصوصیات مورفولوژیک مغز استخوان (BM) و لام خون (PBS) در آنماهی مکالم پلاستیک

PBS	BM	سلولاریتی
کم سلول	پر سلول	رده اریترونید
افزایش ماکرووالویسیت (اریتروسیت های بزرگ و تخم مرغی شکل) که با MCV بالا همراه است.	افزایش مگالوبلاست (که از نرموموبلاست ها بزرگتر و کروماتین هسته ای ظرفی دارد)	رده اریترونید
نوتروفیل هیرسگمانته (تحبد لوپ های هسته به ۵ یا بیشتر می رسد)، اولین تغییر در خون محیطی	متامیلوسیت غول آسا	رده گرانولوویسیت
پلاکت یدنشکل و بزرگ	بزرگ با هسته های چند لوپه	رده مگاکاریوویسیتی



## بیماری گلوبول‌های سفید

### اختلالات غیرنثوبلاستیک

که چند نکته:

- ✓ اسپلیتمکالی به طور مشخص وجود ندارد. (در صورت وجود، علل دیگر در نظر گرفته شود)
- ✓ پاسخ به درمان با سرکوب اینمی دیده می‌شود.

#### (۱) لنفادنیت

التهاب غدد لنفاوی به صورت موضعی یا منشر در پاسخ به عفونت‌ها یا تحریک التهابی غیرمیکروبی است که به دو صورت حاد و مزمن رخ می‌دهد.

##### (a) لنفادنیت غیراختصاصی حاد

بدنبال برخی عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی موضعی یا منشر رخ می‌دهد.  
در بررسی ماکروسوکوبی، غدد لنفاوی ملتهب، بزرگ و قرمز رنگ هستند.

در بررسی میکروسکوپی نمای اصلی، بزرگی مراکز زایگر (ژرمینال) دارای میتوز فراوان است. گاه ارتashان نوتروفیل در اطراف فولیکول‌ها و سینوس‌ها در عفونت‌های چربی همراه با تشکیل آبسه و نکروز در موارد شدید دیده می‌شود.

##### (b) لنفادنیت غیراختصاصی مزمن

بر اساس عامل مسبب در بررسی میکروسکوپی، سه الگوی زیر دیده می‌شود:

##### (الف) هیپرپلازی فولیکولار:

با قاع شدن سلول‌های B همراه است. علل هیپرپلازی فولیکولار:  
آرتریت روماتئید، توکسیپلاسموز، مراحل اولیه عفونت HIV

##### در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های واکنشی با

مراکز (ایا) فعال دیده می‌شود که از سلول‌های B متعدد، سلول‌های T پراکنده، ماکروفازهای دارای بقایای هسته (ماکروفاز tingible body) و شبکه‌ی سلول‌های دندانه‌ای فولیکولار تشکیل می‌شوند.

**نکته:** اختلاف هیپرپلازی فولیکولار از لنفهم فولیکولار در مورفولوژی، با اهمیت است.

## آنمی میلوفتیزیک

جایگزینی وسیع مغز استخوان توسط ضایعات مختلف مثل تومورها، گرانولوم‌ها و... می‌باشد.

علل:

- ✓ متاستاز (شایعترین علت) ناشی از سرطان‌های پستان، پروستات، تیروئید، ریه
- ✓ سایر سرطان‌ها مثل MM، لوکمی و لنفهم
- ✓ سل (گرانولوم)
- ✓ اختلالات ذخیره‌ای چربی
- ✓ استئواسکلرozy

در بررسی لام خون محیطی؛ آنمی و ترومبوسیتوبنی دیده می‌شود (لکوسیت‌ها کمتر گرفتار می‌شوند)، گاه

گلوبول‌های قرمز به صورت قطره اشک (tear drop) دیده می‌شوند. ممکن است افزایش پیش سازه‌ای نابالغ گلوبول‌های سفید و قرمز (لکوارتیروبلاستوز) نیز در خون محیطی دیده می‌شود.

در بررسی مغز استخوان، بیماری زمینه‌ای و فیروز (میلوفیروز) مشاهده می‌شود.

## پلی‌سیتی

- می‌تواند نسبی (کاهش حجم پلاسمما) یا مطلق (افزایش توده RBC) باشد
- نوع مطلق شامل انواع زیر است:
  - ۱. اولیه: پلی‌سیتی و را (اریتروپویتین طبیعی یا پایین)
  - ۲. ثانویه: اریتروپویتین بالا
- افزایش متناسب EPO: بیماری ریوی
- افزایش نامتناسب EPO (سندرم پارانثوبلاستیک):  
تومور‌های متزده اریتروپویتین (RCC, HCC)  
همانزیوبلاستوم مفچه

**عوارض EBV:** اختلال عملکرد کبد، یرقان و مهمترین عارضه: لنفوم سلول B (در افراد با نقص ایمنی سلول های T و HIV) در لام خونی محیطی لکوسیتوز (12-18000) همراه با، لنفوسيتوز مطلق دیده می شود که بیشتر آنها لنفوسيت آتیبیک آند.

**لنفوسيت های آتیبیک:** بزرگ، با سیتوپلاسم فراوان حاوی تعدادی گرانول آزووفیلیک و هسته ای بیضی دندانه دار، یا درهم پیچیده می باشند. دو بروسی بافت شناسی، در غده لنفاوی، علاوه بر هیپرپلازی پاراکورتیکال (تجمع لنفوسيت های T آتیبیک)، مختصراً بزرگی فولیکول ها نیز دیده می شود.

گاهی سلول های شبیه (ید شتنبرگ) نیز در غدد لنفاوی یافت می شود که افتراق این بیماری از لنفوم هوچکین را دشوار می سازد.  
 **تشخیص EBV:**

۱. لنفوسيت آتیبیک مشخص در خون محیطی (Monospot test)
۲. واکنش هتروفیل مثبت (Heterophilic antibody test)
۳. افزایش تیتر آنتی بادی اختصاصی علیه EBV (مثل آنتی بادی علیه آنتی زن کپسید)

### (۲) بیماری خراش گربه

لنفادیت خود محدود دوران کودکی است که توسط **باتولولا هنسلی** ایجاد می شود.

در حدود ۲ هفته پس از چنگ زدن گربه، لنفادنوباتی گردنی و زیر بغل (شایعترین مکان ها) رخ می دهد گاه در محل آزار پوستی، ندول یا **ویکول** یا Eschar یا التهابی (نوعی پوسته ریزی) و بلدرات انسفالیت، استئومیلیت یا ترموبوسیتوپنی (غ می دهد).

در برورسی مورفولوژی، در مرحله ابتدایی گرانولوم شبه سارکوئید و در ادامه گرانولوم همراه با نکروز مرکزی با تجمع نوتروفیل ها به صورت **گرانولوم های لستاره ای** نامنظم دیده می شود.

**نکته:** الگوی فوق علاوه بر بیماری خراش گربه در بیماری لنفوگرانولوم و تروم نیز دیده می شود. (آبسه های ستاره ای شکل)

• **تشخیص بیماری:** سابقه ای تماس با گربه + یافته های بالینی + تست سرولوژی مثبت آنتی بادی ضد بارتونلا + تغییرات ریخت شناسی گره لنفاوی.

موارد به نفع هیپرپلازی فولیکولار:

✓ ساختمان طبیعی غده لنفاوی حفظ می شود

✓ ندول ها اندازه و شکل های متفاوت دارند

✓ جمعیت مختلط لنفوسيت ها در مراحل مختلف تمایز با شکل های متفاوت دیده می شود

✓ فاگوسیتوز و میتوز فراوان در مرکز زایگر دیده می شود.

✓ رنگ آمیزی سلول های B فولیکولار از نظر BCL2 منفی است

**(ب) هیپرپلازی پاراکورتیکال:** با فعال شدن سلول های T پاراکورتیکال همراه است که ممکن است به ایمونوبلاست های بزرگ تبدیل شوند و حتی منطقه B cell را نیز بیوشناند.

علل هیپرپلازی پاراکورتیکال: پس از واکسیناسیون (آبله)، داروهایی

مثل فنی توئین و عفوونت های ویروسی مثل مونونوکلیتوز عفونی (EBV)

**(ج) هیستیوسیتوز سینوسی:** الگوی مزبور اغلب در غدد لنفاوی درناز کننده بد خیمی ها (مثل سلطان پستان) دیده می شود و نشانه پاسخ ایمنی به تومور است.

در برورسی میکروسکوپی اتساع و برجستگی سینوزاتیدهای لنفاوی به علت هایپرتروفی اندوتلیوم پوشاننده و ارتراح ماکروفازهای هیستوسیتی داخل سینوس مشاهده می گردد.

### (۲) منونوکلیتوز عفونی (EBV)

ناشی از ویروس ابشتاین باریا EBV (از خانواده هرپس ویروس) است. احتمالاً، ویروس بعداز ورود به اپی تلیوم اوروفارنکس، به بافت لنفاوی زیرین شامل لوزه ها و آذنوتیدها انتشار می یابد و در آنجا، سلول های B دارای **گیرنده EBV را آلوهه می کند**. در برخی از سلول های B تکثیر و آزادسازی ویریون، صورت می گیرد ولی در اغلب سلول ها، ویروس باز نوم سلول میزبان ادغام شده و منجر به عفوونت نهفته می گردد.

در این بیماری دو دسته آنتی بادی تولید می شود.

۱. تکثیر پلی کلونال سلول های B آلوهه که همراه با تشکیل آنتی بادی های هتروفیل (علیه RBC گوسفتند) است.

۲. تحريك سیستم ایمنی که در ابتدا منجر به تولید IgM و سپس IgG اختصاصی (علیه آنتی زن های کپسید ویروسی) می شود. IgG آخر عمر باقی خواهد ماند.

**توجه:** سلول های T سیتوکسیک (CD8+) میزبان، در مهار تکثیر سلول های B آلوهه نقش مهمی دارند.

سلول های T سیتوکسیک CD8+ اختصاصی ویروس به صورت لنفوسيت های آتیبیک در گردش خون می باشند (مشخصه منونوکلیتوز عفونی)

## Pre Tcell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/لنفوم پیش ساز سلول T)

این نئوپلاسم عمدتاً به صورت **لنفوم** مذیاستن با منشاء تیموس ( محل تمایز اولیه Tcell) ظاهر می شود و می تواند در سیر خود به مفرز استخوان نیز ارتضای باد (تبديل به لوسمی) . در پسران جوان شایعتر است.

در بررسی زنتیکی چهش کسب عملکرد در زن NOTCH1 در حدود ۷۰٪ موارد T-All مشاهده می شود.

**تظاهر بالینی All:** بیماری تهاجمی با تظاهر حاد به صورت:

۱. علائم سرکوب عملکرد مفرز استخوان: آنمه، تب و عقوفت (نوتروپنی) و خونریزی ثانویه به کاهش پلاکت
۲. اشرات ناشی از ارتضای تومور: درد استخوان و پریوست، هپاتوسایپلیومگالی و لفادنوباتی
۳. تظاهر دستگاه عصبی مرکزی: سردرد و استفراغ به دلیل گسترش به منظر

**مورفولوژی ALL:** مفرز استخوان پرسلول و پر شده توسط لنفوبلاست میباشد.

**ویژگی لنفوبلاست:** سلول های بزرگ، سیتوپلاسم کم بازو فیلیک (بنفش)، هسته بزرگ با کروماتین خلیف و منقوط، هستک کوچک + میتوز بالا.

در T ALL سلول های مشابه در مذیاستن (تیموس) دیده می شود.

افراق انواع (B, T)ALL و همچنین افتراق از AML بوسیله ای:

۱. **ایمنوفوتایپ:** TdT مثبت (اختصاصی Pre - B Cell و Marcker CD19 (سلول B) و CD3 (سلول T-ALL با
۲. **رنگ آمیزی هیستوشیمی:** ALL رنگ آمیزی میلورپاکسیداز (MPO) متفاوت و رنگ آمیزی PAS مثبت است.

عوامل تأثیرگذار در پیش آگهی ALL در جدول ذیل خلاصه شده است.

ETV6-RUNX1 کودکی: (t(12-21) ← فیوژن Pre- B ALL  
ABL-BCR بالینی: (t(9-22) ← فیوژن Pre- B ALL

## نئوپلاسم های گلبول های سفید

### نئوپلاسم لنفوئید

- مارکرهای لنفوسيت های نابالغ PreT cell و Pre B cell عبارتند از: TdT (ترمينال دزوکسی ریبونوکلوتید ترانسفراز که یک DNA پلی مراز است و در ۹۵٪ موارد وجود دارد) و مارکرهای اختصاصی تبار (lineage) شامل CD19 برای (Pre B cell) و (Pre T cell) CD3

- ۱- مارکرهای لنفوسيت B بالغ: CD20-CD21 (Sig)
  - ۲- مارکرهای لنفوسيت T بالغ: CD2-CD3-CD4-CD8
  - ۳- مارکرهای سلول NK: CD16-CD56
  - ۴- مارکرهای رده میلوئیدی: CD117 (C-kit) CD14-CD15-CD64
  - ۵- مارکر سلول های بنیادی CD33 و CD34
  - ۶- مارکر سلول های لانگرهانس: CD1a
  - ۷- مارکرهای سلول رید - اشتربنبرگ: CD15-CD30
- نئوپلاسم های لنفوئید، شامل گروه لنفوم هوچکین و غیرهوچکین و انواع لوسمی می باشند و از یکدیگر قابل تمایز می باشند.

## لنفوم های غیرهوچکین (NHL)

### لوگمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد (ALL)

شایعترین نئوپلاسم کودکی است.

نئوپلاسم سلول های لنفوئیدی نابالغ (لنفوبلاست) می باشد.

## Pre B cell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/لنفوم پیش ساز سلول B)

این بیماری عمدتاً به صورت لوسمی همراه با درگیری مفرز استخوان - فون ممیطی مشاهده می شود و ۸۵٪ از لوسمی های اطفال را شامل می شود.

در کودکان کمتر از ۳ سال شایعتر است.

درصد بالایی همراه با جهش عملکرد فاکتور رونویسی PAX-5 می باشد.

**در ایمونوفوتایپینگ:** سلول‌ها، شاخص‌های سلول B بالغ، شامل CD20-CD23، ایمونوگلوبولین‌های سطحی (SIg) (مانند IgD, IgM) و یکی از دو زنجیره کاپا یا لامبدا (نشانه مونوکلونالیتی) را باز می‌کنند. علاوه به صورت غیرطبیعی CD5 (ماکر سلول T) نیز در B cell‌های نوپلاسمی باز می‌شود. (وجه اشتراک با لنفوم مانتل) در بررسی کاریوتایپ: ۵۰٪ ناهنجاری کاریوتایپی دارد که شایعترین آن تزیزومی ۱۲ است. در این نوپلاسم‌ها جابجایی کروموزومی نادر است. (برخلاف سایر نوپلاسم‌های B سل) **نکته:** سلول‌های B نوپلاستیک، با مهار عملکرد سلول‌های B طبیعی منجر به هیبوگاماگلوبولینمی می‌شوند. ناهنجاری ژن P53 با پروگنووز بد مرتب است.

## ۲) لنفوم فولیکولر

لنفوم فولیکولر، عمدتاً در افراد مسن (M=F) دیده می‌شود، نسبتاً شایع است، که با لنفادنوباتی منتشر بدون درد ظاهر می‌شود و در ۸۰٪ موارد، حین تشخیص B.M درگیر است اما درگیری خون محیطی اندک می‌باشد. درمان اصلی با Anti CD20 (ریتوکسیماب) می‌باشد.

### در مورفولوژی

ساختمندان طبیعی غده لنفاوی توسط تجمعات سلول‌های نوپلاسمی با الگوی ندولار (فولیکولا) بهم می‌خورد. سلول‌های متزبور از منشاء Bcell‌های مرکز زایگر بوده و اغلب از نوع ستروسیتیک و ندرتاً ستروبلاستیک هستند. «سترسیت»‌ها، اندکی از لنفوسيت‌های در حال استراحت بزرگتر بوده، هسته (چین خورده) شکافدار نامنظم و کروماتین متراکم و خشن دارند. هستک‌ها نامشخص می‌باشند. «ستربلاست»‌ها، ۴-۳ برابر لنفوسيت‌های در حال استراحت با کروماتین وزیکولار و دارای چندین هستک و سیتوبلاسم بیشتر می‌باشند.

**نکته:** اگر سلول‌های ستروبلاستی، نوع غالب سلولی در لنفوم فولیکولار باشند، بیماری مهاجر خواهد بود و پروگنووز بدتر است. **در ایمونوفوتایپینگ:** علاوه بر بروز کل شاخص‌های سلول B (مانند CD20)، همراه با BCL6، CD10 (ماکر سلول‌های مرکز زایگر B) و BCL2 (ماکر آنتی‌آپوتوز) را نیز بروز می‌دهند.

## بیش آزمی خوب

سن زیر ۲ سال، بالای ۱۰ سال (نوجوانی و بزرگسالی)	سن ۲-۱۰ سال
جانبجایی با درگیری ژن MLL	شمارش یابن گلوبول‌های سفید
بالاست خون محیطی بیشتر از 100000	هیبردیلوئیدی
شناصایی بیماری باقی مانده بعد از درمان	t(9-22) و t(12-21)

## نوپلاسم‌های مستق از B Cell

### ۱) لنفوم لنفسیتیک کوچک (SLL)/لوسمی

لنفوسيتیک مزمن (CLL) CLL/SLL نوپلاسم سلول‌های B بالغ هستند که چنانچه لنفوسيت‌های خون محیطی بیش از ۵۰۰۰cell/mm<sup>3</sup> باشد. تشخیص CLL و درغیر اینصورت SLL خواهد بود. Cll شایعترین لوسمی بزرگسالان در غرب است CLL/SLL اغلب زمان تشخیص بدون علامت است و گاه علائم غیراختصاصی چون بی‌اشتهاای، کاهش وزن، خستگی دیده می‌شود. لنف ادنوباتی و هپاتوسیلنومگالی ۵۰-۶۰٪ دیده می‌شود.

در مورفولوژی: درگیری منتشر غده لنفاوی توسط صفحاتی از لنفوسيت‌های کوچک با هسته گرد و متراکم و سیتوبلاسم اندک مشهود است. در میان آنها سلول‌های بزرگتری موسوم به پرولنفوسيت نیز دیده می‌شود. مشاهده تجمعات پرولنفوسيتی با فعالیت میتوکیک به صورت هزاکر تکثیری (proliferation center) پاتوگنومونیک CLL/SLL است. در خون محیطی لنفوسيتوز مطلق ناشی از لنفوسيت‌های بالغ و کوچک وجود دارد. درگیری کبد، مفرز استخوان، طحال و گره لنفاوی تقریباً همیشه وجود دارد. لنفوسيت‌های نوپلاستیک در گردش شکننده هستند و هنگام تهیه لام خون محیطی گسیخته می‌شوند و سلول‌های لکه‌ای (Smudge cells) را ایجاد می‌کنند.

در مورفولوژی، سلول‌های نبیولاستیک با اشکال مختلف و بزرگ یا هسته گرد یا بیضی و کروماتین ظریف بوده و دارای چند هستک می‌باشند سیتوبلاسم متوسط تا فراوان و رنگبریده می‌باشد.

در ایمونوفنوتایینگ، این نبیولاسم، تمام شاخص‌های سلول B بالغ از جمله CD20 را باز می‌کند بعلاوه اکثرا IgM یا IgG و برخی CD10 را بروز می‌دهند. (اگر در DLBCL مارکر BCL2 مثبت باشد می‌تواند تشانه منشا گرفتن آن از فولیکولا رنفوما باشد). در بورسی کاریوتایپ، در ۳۰٪ موارد (۱۴؛ ۱۸) t چهش در زن BCL2 مشاهده می‌شود. بعلاوه همچنان BCL2 نیز درصد بالاتر دیده می‌شود.

#### • زیرگروه‌های اختصاصی DLBCL

۱. DLBCL همراه با EBV (در نقص ایمنی و HIV و دریافت پیوند)
۲. DLBCL همراه با هرپس ویروس سارکوم کاپوسی (KSHV) یا همان HHV-8 (به صورت لنفوم افیوزن اولیه با درگیری پلور، بریتون و پری کارد / در نقص ایمنی)
۳. DLBCL مدیاستن (در زنان جوان)

#### (۵) لنفوم خارج گرهی ناجیه‌ی هارزینال (MALtoma)

این نبیولاسم، (Mucosal associated lymphoid tissue) MALT نیز نامیده می‌شود که در بافت لنفوئیدی وابسته به مخاطات مانند غدد برازی، روده، ریه و مناطق غیرمخاطی مانند پستان، اریت و تیروئید دیده می‌شود. عمدتاً در زمینه التهاب مزمن رخ می‌دهد.

- تمایل به درگیری بافت دچار التهاب مزمن به یکی از دو علت زیر دارد:
- ۱- بیماری اتوایمیون (تیروئید در هاشیمتو و غدد برازی در شوگرن)
  - ۲- غرفت مزمن (مثل گاستریت ناشی از H پیلوئی)

در مورفولوژی سلول‌های B کلونال به داخل پوشش اپتلیال بافت درگیر ارتشار یافته و تجمعات کوچک تشکیل میدهند (به نام **فناجیعات لنفواپتلیال**)

نمای تشخیصی: سلول‌های تومورال لنفوئید با سیتوبلاسم فراوان (زنگ پریده یا تمایز پلاسمای سلی)

در ایمونوفنوتایینگ، سلول‌ها، شاخص‌های سلول B، IgM را بروز می‌دهند اما CD5 و CD10 در سلول‌ها باز نمی‌شود.

در بررسی کاریوتایپ: اغلب (۱۱؛ ۱۸) t مشاهده می‌شود که منجر به بیان نامناسب پروتئین BCL2 می‌شود. (پروتئین مهار کننده‌ی آپوپتوز و عامل بقای سلول‌ها)، بنابراین در مورفولوژی تومور، آپوپتوز و میتوز دیده نمی‌شود یا اندک است (افتراق از هایپرپلازی فولیکولا)

#### (۶) لنفوم مانتل سل (Mantle cell lymphoma)

عمدتاً در مردان مسن با خستگی و لنفادنوباتی ظاهر می‌شود. درگیری مغز استخوان، کبد و طحال و گوارشی شایع است. غیرقابل درمان و همراه با بقای اندک است.

در مورفولوژی، الگوی منتشر یا ندولار سلول‌های نبیولاستیک مشاهده می‌شود که این سلول‌ها کمی بزرگتر از لنفوئیت‌های طبیعی بوده هسته شکافدار نامنظم دارند و هستک واضح دیده نمی‌شود. گاه سلول‌ها بزرگتر و مشابه لنفوئیت‌ها هستند.

B.M در اغلب موارد و خون محیطی در ۲۰٪ موارد درگیر است و گاه‌ها GI با ضایعات شبه پولپی درگیر می‌شود. (سلول‌های Small Cleaved در زیر مخاط دستگاه گوارش به صورت مولتی‌فوکال دیده می‌شود که با پولپ Lymphomatoid اشتیاه می‌شود. ضایعه polyposis نامیده می‌شود.)

در ایمونوفنوتایینگ: سلول‌های تومورال CD20 (مارکر B سل)، CD5 باز می‌کنند. همچنین سطح بالایی از پروتئین سیکلین D1 (تنظیم کننده سیکل سلولی) نیز دیده می‌شود.

در بورسی کاریوتایپ، تقریباً همه تومورها (۱۱؛ ۱۴) t را نشان می‌دهند منجر به افزایش سطح سیکلین D1 خواهد شد.

#### (۷) لنفوم منتشر سلول B بزرگ (DLBCL)

این گروه مهمترین و شایعترین نوع لنفوم در بزرگسالان با سن متوسط ۴۰ سال است که به صورت توده‌ای غالباً علامتدار با رشد سریع در نواحی نودال یا اکسترانودال دیده می‌شود. (درگیری خارج گرهی شایعتر است به خصوص در GI و مغز) برخلاف سایر لنفوم‌های B سل درگیری کبد و طحال و مغز استخوان در ابتدا شایع نیست.

در بررسی مورفولوژیک مغز استخوان، افزایش پلاسماسل‌ها با خصوصیت غیرطبیعی مثل هستک برجسته و انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی حاوی ایمونوگلوبولین دیده می‌شود که ۱۰-۹۰٪ سلول‌های مغز استخوان را شامل می‌شوند.

در گیری کلیه (نفرroz میلوم) با نکروز و آتروفی سلول‌های توبولی و Cast‌های پروتئینی در توبول‌ها، احاطه شده توسط سلول‌های زانت چند هسته‌ای مشخص می‌شود.

اغلب مقدار زیادی زنجیره‌ی سبک آزاد در کنار ایمونوگلوبولین کامل توسط سلول‌های تومورال تولید می‌شود که در ادرار دفع می‌شود (پروتئین بنس هونز) و عامل آمیلوبندوز AL در MM می‌باشد.

□  **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک:** این بیماری با تکثیر مختلط سلول‌های B (از لنفوسيت‌های کوچک گرد تا لنفوسيت‌های پلاسماسیتوبیوتید تا پلاسماسل‌ها) مشخص می‌شود.

Dr M Component در خون وجود دارد و عمدتاً از نوع IgM است. در این اختلال انقدر IgM تولید می‌شود که نوعی سندروم هایپریوسکوزیته (ماکروگلوبولینمی والدلشتروم) ایجاد می‌گردد. بیمار چار اختلالات بنیانی، مشکلات عصبی، خونریزی، کرایوگلوبولینمی و پدیده رینود است.

در  **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک** لنفاڈنوباتی و هپاتوسیلنومگال و مجدد داشته ولی ضایعات لیتیک استخوانی دیده نمی‌شود (برعکس مولتیپل میلوما)

نمای بافت شناسی در مغز استخوان:

۱. ارتضاح لنفوسيت، پلاسماسل و لنفوسيت‌های پلاسماسیتوبیوتید
۲. برخی سلول‌ها با کروماتین هسته‌ای وزیکولار و هستک مشخص
۳. انکلوزیون‌های PAS مثبت حاوی ایمونوگلوبولین در سیتوپلاسم (Russell body) و در هسته (Dutcher body) (راسل بادی و داچر بادی)
۴. هایپرپلازی ماست سل

## (لتقوم بورکیت) Burkitt lymphoma

اغلب اطفال و جوانان را درگیر کرده و معمولاً در خارج غدد لنفاوی آغاز می‌گردد (توده‌های فک در مناطق اندمیک یا توده شکمی) و بسیار تهابمند است.

در مورفولوژی میکروسکوپیک: ضایعه از لنفوسيت‌های یکدست با سایز متوسط تشکیل شده که دارای هسته گرد تا بیضی با ۴-۵ هستک بوده و مقادیر متوسطی از سیتوپلاسم یازوفیل یا آمفوفیل حاوی واکوئل (پرسی) دیده می‌شود، فعالیت میتوکنیک بالا می‌باشد. به علت آپویتوز شدید و بدنبال آن حضور ماکروفائزها (جهت بلیدن بقایای سلولی)، نمای «آسمان پرستاره» یا starry sky را ایجاد می‌کند. (به دلیل فضاهای روش اطراف ماکروفائز)

در ایمونوفوتایپینگ، سلول‌ها تمام شاخن‌های Bcell از جمله CD20، همراه با نشانه سلول‌های B مراکز زایا (BCL6) را بارز می‌کنند.

عدمde موارد اندمیک و ۲۰ درصد موارد اسپورادیک با EBV مرتبط است.

در بررسی کاربوتایپ، اغلب (۸۱، ۱۴) t(۸؛ ۲۲) با جایگایی ژن MYC دیده می‌شود، گاه (۲۲؛ ۸) t(۲؛ ۸) با درگیری جایگاه‌های زنجیره سبک کاپا (کروموزوم ۲) یا لامیدا (کروموزوم ۲۲) رخ می‌دهد.

## (Monoclonal gammopathy) دیسکرازی‌های پلاسماعسل Gammopathy

- **مولتیپل میلوم** شایعترین دیسکرازی بدخیم پلاسماسل و شایعترین نفوپلاسم لنفوئید در افراد مسن است. عمدتاً با ضایعات استخوانی لیتیک و مولتیفوکال (به ترتیب، در ستون مهره‌ها، دندنه‌ها، جمجمه، لگن، ران)، نفرroz میلومی، هایپرکلسیمی، آنسی، عفونت‌های مکرر (اختلال عملکرد IgG طبیعی) و ضایعات Punched-out در گرافی جمجمه و استخوان‌ها مشخص می‌شود. شکستگی پاتولوژیک در مهره‌ها بیشترین شیوع را دارد.

Ig های مترشمه به نام M-Component (ایمونوگلوبولین غیرنرم‌مال منوکلونال) در مولتیپل میلوم به ترتیب عبارتند از: IgG (۶۰٪)، IgA (۲۰٪) و بندرت IgD، IgE یا



همراهی با EBV شایع است (به ویژه گروه میکس سلولاریتی یا سلولاریتی مخلوط)

• لازمه‌ی تشخیص هوچکین کلاسیک، مشاهده‌ی سلول ریداشتبرگ (RS) است:

مورفولوژی RS: سلول بزرگ با هسته‌ی بزرگ چند‌لوبه، هستک پرجسته و سیتوپلاسم فراوان صورتی یا شفاف نوع مشخص آن که دو هسته یا هسته‌ی دلویه قرینه است که هر هسته دارای یک هستک بزرگ صورتی احاطه شده توسط منطقه شفاف می‌باشد (نمای شبیه چشم چشم)

سلول‌ها در ایمنوفوتایپ: CD15 و CD30 مثبت بوده اما بیان CD45 و آنتی‌ژن‌های T, B وجود ندارد.

#### نوع ندولار اسکلروز:

بالتی: شایعترین نوع هوچکین، زن = مرد، تمایل به غدد لنفاوی مدیاستن و سوبراسترناال، افراد جوان، پیش‌آگهی عالی.

#### ریخت شناسی:

۱- نوع خاصی از RS به نام سلول لاکونا (هسته‌ی منفرد چند‌لوبه که در داخل یک فضای سیتوپلاسمی روشن و شفاف افتاده است و جمع شدگی سیتوپلاسم دور هسته دیده می‌شود)

۲- نوارهای کلازني (اسکلروز) که بافت لنفاوی را به ندولهای مشخص تقسیم می‌کند (ندولار)

#### نوع سلولاریتی مخلوط:

شایعترین نوع هوچکین در بالای ۵۰ سال، مردان شایعتر، همراهی بالا با EBV، تمایل بالا به انتشار و تظاهر سیستمیک (علائم B)

**مورفولوژی:** تعداد فراوان سلول RS کلاسیک در یک (مینه‌ی التهابی) مخلوط (میکس سلولاریتی) از لنفوسيت، ائوزینوفیل، پلاسماسل و ماکروفاز

#### نوع لنفوسيت غالب (lymphocyte predominant):

این زیر گروه تفاوت واضح با هوچکین کلاسیک دارد، پرونگزو عالی است و اغلب لنفادنوباتی گردانی یا زیرپل منفرد تظاهر می‌یابد. تفاوت‌ها: ۱- حضور یک نوع RS به نام سلول L&H (لنفوهیستوسیتی) با نمای شبیه ذرت بو داده (Popcorn) با هسته چند‌لوبه کم رنگ همراه با تعداد بسیار کم RS است. ۲- در ایمنوفوتایپ CD30 و CD15 منفی بوده ولی مارکرهای سلول B مثل CD20 را

#### لنفوم مشتق از T Cell

۱) **لنفوم/ لوسمی سلول T بالغین**  
با ویروس HTLV-1 مرتبط است و با صایعات پوستی، لنفادنوباتی منتشر، هپاتوسیپلومگالی، هیپرکلسیمی و افزایش شمارش لنفوسيت‌ها (لنفوسيت<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> بدخیم) در خون محیطی مشخص می‌شود. بیماری بسیار مهاجم است.

۲) **MF و سندرم سزاری:**  
MF شایعترین نوع لنفوم پوستی است که معمولاً با بشورات اریترودرمیک غیر اختصاصی بروز می‌یابد و در ادامه به پلاک و در نهایت به تومور تبدیل می‌شود. با پسوریازیس تشخیص افتراقی دارد.

در بررسی مورفولوژی، ارشاج سلول‌های CD4+ کوچک با هلتنه پین فووده (Cerbiform)، شبیه مخ در درم فوقانی دیده می‌شود. سلول‌های نوبلاستیک به ایدرم نیز ارشاج یافته و تجمعات سلولی به نام آبسه پوکریز در آن جا تشکیل می‌دهند.

**سندرم سزاری:** با اریترودرمی اکسفولیاتیو منتشر همراه با حضور سلول‌های T توموری (سلول سزاری) در خون محیطی، مشخص می‌شود.

#### لنفوم هوچکین

تومورهای از منشأ B سل می‌باشند که بوسیله‌ی حضور سلول‌های زانت (غول آسا) به نام ریداشتبرگ (RS) مشخص می‌شود.

تظاهر بالینی: بزرگی غده لنفاوی بدون درد  
**نکته:** برخلاف لنفوم غیرهوچکین از یک غده لنفاوی منفرد یا زنجیره‌ای از گره‌های لنفاوی شروع می‌شود و پله به سایر گره‌های لنفاوی گسترش می‌یابد شامل ۵ گروه است:

- ۱- ندولار اسکلروز
- ۲- میکس سلولاریتی
- ۳- غنی از لنفوسيت (rich)
- ۴- کم لنفوسيت (Predominant)
- ۵- نوع اول هوچکین کلاسیک گفته می‌شود

**ایمنوفوتایپ:** بیان آنتیژن‌های رده میلوئید (CD64, CD15, CD14, CD13, CD117 + رنگ آمیزی میلوپراکسیداز (MPO) که از ALL افتراق دهنده است. بیان مارکر سلول‌های بنیادی خونساز (CD34) بر روی میلوبلاست.

### تفاوت با ALL:

- ۱- ایمنوفوتایپ
- ۲- تظاهر به صورت لنفوم یا توده‌ی بافتی (سارکوم گرانولوسیتی) نادر است.
- ۳- هپاتوسپلنومگالی و لنفادنوباتی نادرتر است.

مشخصه آنها در **هپاتوسپلنومگالی** رویست میلوبلاست یا پرومیلوسیت است که بیش از ۲۰٪ سلولاًریتی مغز استخوان را دربرمی‌گیرد.

**میلوبلاست‌ها** سلول‌های بزرگ با کروماتین ظرف و هستک و گرانول‌های آزووفیل (قرمز رنگ) حاوی میلوپراکسیداز در سیتوپلاسم هستند. گاه در میلوبلاست‌ها و عمدتاً سلول‌های تمایز یافته‌تر به ویژه پرمیلوسیت‌های نئوپلاستیک در لوکمی پرمیلوسیتی حاد، گرانول‌های قرمز رنگ میله‌ای استوانه‌ای شکل و پراکسیداز مثبت به نام AML دیده می‌شود که بسیار در تشخیص **Auer rods** مفیدند و برای AML اختصاصی است. در سایر زیرگروه‌های AML، متوبلاست، اریتروبلاست یا مگاکاربوسیت حضور دارند.

### طبقه‌بندی AML بر اساس WHO

**کلاس I.** AML با جابجایی‌های مکرر کروموزومی:

(۱) همراهی با زن العاقی ناشی از (۲۱ و ۸۰)،

(۲) همراهی با زن العاقی (۱۶)،

(۳) همراهی با (۱۷ و ۱۵) t (که پرونگنوز در هر سه مورد فوق مطلوب است).

(۴) AML همراه با (11q23) t پرونگنوز بد دارد.

**کلاس II.** AML همراه با دیسپلازی چند رده؛ در صورت وجود سابقه MDS پرونگنوز بسیار بد و در عدم وجود آن پرونگنوز بد است.

**کلاس III.** AML مرتبط با درمان؛ مرتبط با دریافت داروهای آلکیله‌کتند و کلاس اپی‌بودوفیلوتوکسین‌ها پرونگنوز بسیار بد است.

**کلاس IV.** AML طبقه‌بندی نشده؛ زیرگروه‌ها بر اساس نوع تمایز (M<sub>0</sub>-M<sub>7</sub>) طبقه‌بندی می‌شوند پرونگنوز متوسط دارند.

بیان می‌کند.

در هوچکین برخلاف لنفومهای NHL (غیرهوچکین)، درگیری گره‌های لنفاوی مزانتریک و حلقه والدیر نادر است و همچنین درگیری بافت‌های خارج گرهی نامعمول است.

### نتیجه‌های میلوئیدی

نحوه تمایز سلول‌های رده میلوئیدی به صورت زیر است.

**سلول بنیادین میلوئیدی:** ↪

- ✓ میلوبلاست ← پرمیلوسیت ← میلوسیت ← متامیلوسیت ← سلول باند ← نوتروفیل
- ✓ اریتروبلاست ← رتیکولوسیت ← RBC
- ✓ مونوبلاست ← پرمونوسیت ← مونوسیت
- ✓ مگاکاربوسیت ← پلاکت

### لوسمی میلوئن حاد (AML)

#### AML

عمدتاً بزرگسالان مسن تر با سن متوسط ۵۰ سال را گرفتار می‌کند عمدتاً بیماران با تظاهر تب و عفونت (در اثر نوتروفیل)، ضعف و خستگی (آنمی) و خونریزی جلدی - مخاطی (ترومبوسیتوپنی) مراجعه می‌کنند (به دلیل جایگزینی سلول‌های طبیعی مغز استخوان توسط میلوبلاست) تمایل واضح به خونریزی (به ویژه CNS و لته) به خصوص در AML با (17-15)(15-17) t (لوکمی پرمیلوسیتی حاد) وجود دارد.

تمورهای با تمایز منوسیتی اغلب ارت翔 پوستی (لوکمی کوتیس) و لته‌ای دارند (M4, M5) بهترین پیش‌گویی پرونگنوز بیماری در حال حاضر: کاربوتیپ و تغییرات ژنتیکی است (AML با (15,17) t, Inv 16, (15,17) t, (8, 21), Inv 16) بهترین پرونگنوز را دارند.

تغییرات ژنتیکی در AML:

RARA (15-17) t در لوکمی پرمیلوسیتی حاد (M3) ← الحاق زن

گیرنده‌ی آلفا رتینوئیک اسید (PML-RARA) ← (PML-RARA) PML

پاسخ به درمان با all ATRA (trans-retinoic acid)

(M4)inv16, (M2) t(8-21) و ...

در حال حاضر طبقه‌بندی اصلی AML بر پایه‌ی ژنتیکی است



## نوبلاسم‌های میلوپرولیفراتیو

## سندروم میلوودیسیلاستیک (MDS)

شامل ۴ نوع اختلال می‌باشد:

- ۱) CML (لوسمی میلوئنی مزمن؛ ۲) PCV (پلی سیتومی و را);
- ۳) میلووفیروز اولیه و ۴) ترومبوسیتیمی اساسی

**نکته:** وجه مشترک آنها، هپاتوسplenomegaly (و کمتر لنفادنوباتی)، ناشی از کاشته شدن سلول‌های بیش‌ساز نوبلاستیک و خونسازی اکسترامدولری در این اعضا بوده و نیز افزایش غیرطبیعی فعالیت تیروزین کینازی نیز وجود دارد.

- وجه افتراق انواع نوبلاسم‌های میلوپرولیفراتیو:
۱. در CML، زن ادغام شده BCR-ABL پروتئین BCR-ABL با فعالیت تیروزین کینازی کد می‌کند.
  ۲. در بقیه اختلالات میلوپرولیفراتیو، شایعترین اختلال ژنتیکی، جهش در زن JAK2 تیروزین کیناز است. که در تمام موارد پلی سایتومی ورا و ۵۰٪ موارد میلووفیروز اولیه و ترومبوسیتیمی اساسی وجود دارد.

### (۱) لوسمی میلوئن مزمن (CML)

در بورسی مورفولوژی، در فون ممیطی بطور مشخص افزایش لکوسیت‌ها پیش از ۱۰۰۰۰ (عمدها نوتروفیل و متامیلوسیت و میلوسیت) همراه با افزایش بازویل و اثوزینوفیل و افزایش پلاکت‌ها مشاهده می‌شود.

در مغز استخوان، افزایش سلولاریتی، به علت هیپرپلازی پیش‌سازهای گرانولوسیتی و مگاکاربوسیتی در حال بلوغ مشهود است.

در طحال، به علت خونسازی خارج مغز استخوان بیمار مبتلا اسپلنومگالی شدید دارد و در پولپ قرمز آن نامای شبهی مغز استخوان دیده می‌شود.

**نکته:** در تشخیص CML، برونسی فون ممیطی ارزش بیشتری نسبت به مغز استخوان دارد.

در بورسی کاریوتایپ، در ۹۵٪ موارد اختلال ژنتیکی اکتسابی به صورت کروموزومن فیلادلفیا به علت فیوزن زن‌های BCR و ABL ناشی از t(۹؛ ۲۲) دیده می‌شود و ۵٪ زن ادغام شده مخفی می‌باشد.

غلب در افراد ۵۰-۷۰ سال دیده می‌شود و ممکن است به صورت اولیه (ایدیوباتیک) یا ثانویه به شیمی درمانی با عوامل آکتیلان یا پرتوتایی ایجاد شود. MDS اختلال کلونال سلول‌های بنیادی مغز استخوان با نقص بلوغ سلول‌ها می‌باشد.

در MDS، مغز استخوان توسط سلول‌های پیش‌ساز چند ظرفیتی تغییر شکل داده، جایگزین شده که قابلیت تمایز به RBC، گرانولوسیت و پلاکت را به طور غیر مؤثر حفظ می‌کند در نتیجه مغز استخوان بر سلولی ولی در خون محیطی پان سیتوبینی دیده می‌شود.

در بورسی مورفولوژی در مغز استخوان، پیش‌سازهای هر سه رده غیرطبیعی هستند بنابراین خونسازی غیرموقت است.

✓ **پیش‌سازهای اریتروئید**، به صورت پیش‌سازهای اریتروئید هکاتولبلاستوئید (مشابه کم خونی مکالوبلاستیک) یا به صورت Ring sideroblast (سلول‌های اریتروئیدی حاوی رسبات آهن در میتوکندری به صورت حلقوی اطراف هسته) دیده می‌شوند.

✓ **پیش‌سازهای گرانولوسیتی** دارای بلوغ هسته‌ای یا گرانولهای غیرطبیعی است

✓ **پیش‌ساز ده مگاکاربوسیتی**، سلول‌های کوجک با هسته‌های کوچک و منفرد را نشان می‌دهند.

در بورسی کاریوتایپ، در ۷۰٪ بیماران فقدان کروموزوم ۵ یا ۷ یا حذف بازوی بلند آنها (حذف ۵q یا ۷q) و تریزوسم ۸ دیده می‌شود.

- خطربالای تبدیل به AML وجود دارد (۴۰-۶۰٪)

- عوامل مرتبط با پروگنوza بدتر: افزایش بلاست در مغز استخوان، وجود اختلالات سیتوزنیک و جهش P53

**تشخیص:** معمولاً با یافته های آزمایشگاهی داده می شود. شمارش RBC به ۱۰-۶ میلیون در میکرولیتر و همتوکریت به ۶۰ درصد می رسد. تعداد WBC ها و پلاکت ها افزایش دارند. میزان بازو فیل ها اغلب بالاست.

**نکته:** پلاکت ها اغلب عملکرد غیر طبیعی دارند به همین دلیل علاوه بر ترومبوز، خونریزی نیز شایع است.

### (۳) میلو فیروز اولیه همراه با متاپلازی میلوبیڈ (MMB)

در این اختلال دوره ای کوتاه از تکثیر هر سه رده سلولی مغز استخوان دیده می شود و سپس به علت آزادسازی TGF- $\beta$  و PDGF از مکاکاریوسیت ها (که باعث فعال شدن فیبروبلاست ها می شوند) فیبروز مغز استخوان ایجاد می شود. پان سیتوپنی حاصل از آن منجر به هماتوپوئز اکسترا مدولری (EMH) در کبد و طحال می شود که غیر مؤثر است.

**بسالین:** در بزرگسالان ۲۵ تا ۶۰ ساله شایعتر و با علائم اولیه غیر احترامی ظاهر می یابد.  
**سیر بیماری:** ۵۰٪ مرحله تسریع شده (accelerated) با پیشرفت کم خونی و ترومبوسیتوپنی، ۵۰٪ وارد بحران بلاستیک شده (AML)

**نکته:** گروموزوم فیلادلفیا علاوه بر اینکه مهم ترین معیار در تشخیص CML است، در ۴۵٪ مبتلایان به ALL نیز وجود دارد.

**نکته:** از آنجا که CML با لکوستوز حدود ۷۰٪ تا ۱۰۰٪ ظاهر می یابد افتراق آن از واکنش های لوکمومتیک (افزایش شدید گرانولوسیت ها در پاسخ به عفونت، استرس، التهاب مزمن و نوپلاسم ها) اهمیت دارد معیارهای افتراق عبارتند از: ۱) وجود کروموزوم فیلادلفیا در ۲) آنکالن فسفاتاز نوتروفیلی در CML وجود ندارد اما، در واکنش های لوکمومتیک و PCV افزایش می یابد.

### (۴) پلی سیتمی و را (PCV)

حال مارک PCV، پان میلوا (تولید فراوان نوپلاستیک اجزاء اریتروبیتی، گرانولوسیتی و مکاکاریوسیتی) می یاشد. اما در این بیماری تکثیر پیش سازه ای اریتروبیتی غالباً است.

در PCV، اریتروبیتین پائین است. (برخلاف پلی سیتمی واکنشی قویاً مرتبط با جهش تیروزین کیناز JAK2 ۱۰۰٪ موارد) است.

مغز استخوان، پر سلول بوده و در آن هایپرپلازی سلول های اریتروبیتی، میلوبیتی و مگاکاریوسیتی دیده می شود.

تغییرات اصلی در پلی سیتمی و را ناشی از افزایش حجم غلظت خون است. تمام اعضا پرفون می یاشند. هپاتوسplenومگالی همراه با کاتون های خون سازی خارج از مغز استخوان دیده می شود. افزایش ویسکوزیته و استاز عروقی سبب ترومبوز و الفارکتوس مخصوصاً در قلب، طحال و کلیه ها می شود. در یک سوم بیماران به علت اتساع عروق و عملکرد غیر طبیعی پلاکت ها، خونریزی رخ می دهد.

علایم: در بیمار مبتلا به PVC خارش شدید، زخم پیتیک، هماتمز، ملنا و حتی سندرم بود کیاری دیده می شود. (علائم خونریزی و ترومبوز)

PVC معمولاً به صورت بی سر و صدا و معمولاً در اوخر میانسالی ظاهر می کند. بیماران پلتوریک و اغلب تا حدودی سیانوتیک می یاشند.

(۳) دارای ساختارهای توبولی، میله‌ای شکل و گاه شبیه (اکت تنیس، به نام **گرانولهای بیربگ** یا **امپاس HX** در میکروسکوپ الکترونی هستند.

★ **توجه:** موتاسیون ژن غالب در ژن **BRAF** است. (ژن **BRAF** در پاتوزن لوسومی سلول مویی، خال‌های خوش‌خیم، ملانوم بدخیم، کارسینوم پاپیلری تیروئید و بعضی تومورهای کولون هم نقش دارد).

#### انواع LCH

(۱) **Lettere - Siwe Disease** (هیستیوسیتوز لانگرهانس چندسیستمی)

معمولًا قبل از ۲ سالگی رخ می‌دهد.

علامت بالینی اصلی بثورات سبوروئیک پوستی مولتی فوکال ثانویه به ارتضاح سلول‌های هیستیوسیتی است. علائم دیگر، هپاتوسplenومگالی، لنفادنوباتی، ضایعات ریوی و ضایعات لیتیک استخوانی می‌باشد درگیری مغزاستخوان منجر به کاهش هر سه رده سلولی و **خلانهای شبیه لوسومی هاد** و عفونت‌های مکرر می‌شود. در صورت عدم درمان به سرعت کشته شده است.

(۲) **هیستیوسیتوز لانگرهانس تک سیستمی** (گرانولوم انوزنوفیلیک) به صورت تک کانونی یا چند کانونی درگیری حفرات مغز استخوان، پوست، ریه یا معده شایعتر است.

- نوع تک کانونی اغلب یک استخوان منفرد را درگیر می‌کند.
- شایعترین استخوان‌های درگیر، بخش فوقانی جمجمه، ذنده و ران است.
- نوع چندکانونی معمولًا در اطفال با توده‌های استخوانی متعدد با گسترش بافت نرم ظاهر می‌یابد.

**نکته:** در گروهی از بیماران، درگیری استخوان جمجمه سلاتورسیکا، دیابت بی‌مزه و اکزوافتالمی موسوم به **تریاد هند - شولز - کریستین** دیده می‌شود.

#### اختلالات خونریزی دهنده

تفاوت خونریزی ناشی از اختلالات پلاکتی و اختلالات فاکتورهای انعقادی:

۱- **اختلالات پلاکتی** (تعداد، عملکرد، یا vWF): پتشی، کبودی و اکیموز پوستی، خونریزی از غشاء‌های مخاط (گوارشی، ادراری، منواری) و خونریزی به دنبال صدمات خفیف.

۲- **اختلال انعقادی:** خونریزی در مناطق عمقی (مفاصل، مغزی، خونریزی شدیدتر، با ترومای شدیدتر

#### یافته‌های مورفولوژیک:

۱- **طحال (جایگاه اصلی EMH):** بسیار بزرگ می‌شود به طوریکه ممکن است دچار انفارکتوس‌های ساب کپسولار شود، در بافت شناسی تکثیر هر سه رده اریتروئید، گرانولوسیت و مگاکاربوسیت مشاهده می‌شود، اما مگاکاربوسیت‌ها بارزتر هستند.

۲- **کبد** اغلب افزایش اندازه متوسطی دارد اما گرهای لنفاوی معمولاً بزرگ نیستند.

۳- **مغز** استخوان کم سلول بوده و دارای فیبروز شدید است. (بیوپلکت) مغز استخوان جهت تشخیص ضروری است)

در مغز استخوان به صورت واضح **تمهمات مگاکاربوسیتها** با هسته‌های بزرگ تیره و ابرمانند (Cloud like) دیده می‌شود.

۴- در خون محیطی ناهنجاری‌های RBC شامل اشکال هسته‌دار و غیرعادی (بیوکیلوسیت‌ها، لسلول‌های قطبی اشکن)، همراه با WBC‌های نابالغ (میلوسیت، متامیلوسیت) مشاهده می‌شود (لکواریتزوبلاستم). پلاکت‌ها اغلب شکل، اندازه و عملکرد غیر طبیعی دارند (پلاکت‌های بزرگ و غیرطبیعی).

**نکته:** گاه تابلوی بالینی و خونی بیماری کاملاً شبیه CML می‌گردد که تنها راه افتراق بررسی کروموزوم فیلادلفیا است.

بالینی: عمدتاً در افراد بالاتر از ۶۰ سال با کم خونی پیشرونده و اسپلنومگالی واضح و شدید تظاهر می‌یابد.

#### تیوبیلام‌های هیستوسیتی

#### هیستوسیتوز سلول لانگرهانس (LCH)

برولیفراسیون کلونال سلول‌های لانگرهانس (از راه دهنده آنتی‌ژن) است سلول‌های لانگرهانس سلول‌های دندربیتیک نابالغی‌اند که به صورت طبیعی در بسیاری اعضا بخصوص در پوست دیده می‌شود. بیماری انواع مختلفی دارد و **وجه مشترک آنها عبارتند از:**

(۱) سلول‌هایی با سیتوبیلام فراوان و واکوئولار و با هسته وزیکولار در میکروسکوپ نوری؛

(۲) بروز آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II، CD1a و لانگرین در سطح سلول‌ها

باکتریال قبلی نداشته و معمولاً در بزرگسالان خاتم دیده می‌شود. اما HUS با غلیه‌ی نارسانی حادکلیه و شروع در کودک مشخص می‌گردد.

### بیماری فون ویلبراند

بیماری فون ویلبراند ناشی از اختلال کمی یا کیفی فاکتور فون ویلبراند (VWF) رخ می‌دهد. مهمترین عمل VWF، تسهیل چسبندگی پلاکت‌ها به کلائز سایپ تیلیال و ایجاد لخته است. منع اصلی تولید آن سلول‌های اندوتیلیال است. عملکرد vWF با آزمون تجمع پلاکتی ایستوستین ارزیابی می‌شود.

بیماری فون ویلبراند یک اختلال اتوزومال غالب است که با خونریزی خود به خودی از غشاء‌های مخاطی، خونریزی شدید زخم‌ها، منوراژی تظاهر می‌نماید.

علائم آزمایشگاهی شامل افزایش BT (با یا بدون افزایش PTT)، تعداد پلاکت‌های نرمال و کمبود نانویه فاکتور ۸ می‌باشد.

### انواع بیماری فون ویلبراند: ۳ نیپ دارد:

**۱- نوع I (کلاسیک):** شایع‌ترین نوع است که با کاهش

VWF همراه است. (VWF حامل فاکتور ۸ پلاسمایی است)

**۲- نوع II (نقص عملکردی VWF):** به دلیل از دست دادن مولتی مرهای دارای وزن مولکولی بالا است. دو زیر گروه IIa و IIb دارد که نوع IIb با ترمومبوسیتوپنی هفیف همراه است.

**۳- نوع III (عدم تولید VWF):** شدیدترین نوع است که با علائم مشخصه هموفیلی (کاهش واضح فاکتور ۸) و اختلال پلاکتی همراه است.

### هموفیلی A (کلاسیک)

هموفیلی A شایع‌ترین بیماری ارثی همراه با خونریزی جدی و یک اختلال وابسته به X مغلوب است که بر اثر کمبود فاکتور VIII ایجاد می‌شود.

بیمار دچار کبودشگی آسان و خونریزی حجیم به دنبال ضربات یا اعمال جراحی و همچنین خونریزی خود به خودی در مناطقی از بدن که به صورت طبیعی در معرض ضربه هستند. (مخصوصاً مفاصل) می‌شود. پتشی به طور مشخص وجود ندارد.

یافته‌های آزمایشگاهی: PTT افزایش یافته و BT، PT و شمارش پلاکتی نرمال است.

### ترومبوسیتوپنی

با پلاک  $\leq 150,000$  در میکرولیتر مشخص می‌شود

**(۱) ITP (پورپورای ترمومبوسیتوپنی ایمنی)**

آنتی‌بادی IgG ضد گلیکوپروتئین‌های غشاء پلاکت از نوع Ib/Ia یا IIb/IIIa در  $\geq 80\%$  مبتلایان یافت می‌شود.

دو گروه اولیه و ثانویه دارد که نوع اولیه دو زیر گروه بالینی دارد: (a)

ITP مزمن در زنان  $20-40$  ساله (b) ITP حاد که خود محدود شونده بوده و در اطفال بدنبال عفونت‌های ویروسی دیده می‌شود.

در صورت بزرگی طحال یا لنفادنوباتی تشخیص ITP رد می‌شود و تشخیص‌های دیگر را باید در نظر داشت.

در بررسی هیستولوژیک مغز استخوان نرمال است ولی اکثرا میکاریوسیت‌ها افزایش یافته است.

**(۲) ترمومبوسیتوپنی ناشی از هپارین:**

ترومبوسیتوپنی ۱-۲ هفته بعد از درمان با هپارین ناشی از آنتی‌بادی

IgG است که به صورت وابسته به هپارین به فاکتور ۴ پلاکتی

متصل شده و ترمومبوسیتوپنی می‌دهد علیرغم ترمومبوسیتوپنی باعث

ترومبوسیتوپنی هم می‌گردد.

**(۳) میکروآنژیوپاتی‌های ترمومبوتیک (HUS و TTP)**

**TTP:** با پنتاد تسب، ترمومبوسیتوپنی، کم خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک، تقایص عصبی گذرا و نارسانی کلیه همراه است.

بیماران دارای کمبود پروتاز 13 ADAMTS هستند که تجزیه کننده فاکتور فون ویلبراند با وزن مولکولی بسیار بالاست که بیشتر ناشی از یک او آنتی‌بادی اکتسابی است.

**HUS:** از نظر بالینی مثل TTP است ولی ADAMTS13 طبیعی است. به دنبال گلستر و آنتریت با E. coli O157:H7 سوش شود.

HUS به واسطه کمبود عامل H (پروتئین تنظیمی کمپلمان) یا عوامل آسیب رساننده سلول‌های اندوتیلیال (مثل شیگاتوکسین) ایجاد می‌شود. آسیب اندوتیلیال باعث فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع آنها می‌شود.

نقشه اشتراک انتهایی هر دو بیماری، ایجاد گستردگی لخته‌های هیالین غنی از پلاکت در میکروآنژیوپاتیون است.

**نکته:** انسداد عروق کوچک و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک در DIC و میکروآنژیوپاتی ترمومبوتیک (TTP, HUS) مشترک است.

اما در HUS و TTP و PT طبیعی است (برخلاف DIC). برخلاف HUS دارای علائم نورولوژیک بوده، شواهد عفونت



### ◆ هموفیلی B (بیماری کریسمس):

این بیماری ناشی از کمبود شدید فاکتور IX و یک اختلال واپسنه به X است که از نظر بالینی از هموفیلی A غیرقابل افتراق بوده ولی در مقایسه با آن شیوع بسیار کمتری دارد. PTT در بیمار مبتلا افزایش یافته ولی نرمال است. BT

#### ریخت شناسی:

- لخته‌های ریز فیبرینی در عروق کوچک همراه با انفارکتوس‌های زیسر در ارگان‌های مختلف مثل کلیه، آدرنال، مغز، قلب دیده می‌شود.
- درگیری آدرنال موجب سندروم واتر هاووس- فریدریکسن می‌شود.

### اسپلنومگالی

علل اسپلنومگالی ماسیو (حجیم) با (وزن بیش از ۱۰۰۰ گرم) عبارتند از:

- علائم آزمایشگاهی: کاهش پلاکت، افزایش PT و PTT، افزایش D-Dimer و محصولات تجزیه‌ی فیبرین (FDP) در پلاسما.

- ۱- اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن مثل CML و میلوفیروز همراه با متاپلازی میلوئید.
- ۲- لوسمی لنفوسيتی مزمن
- ۳- لوسمی سلول مویی
- ۴- لنفوم ها
- ۵- مالاریا
- ۶- بیماری گوش
- ۷- تومورهای اولیه طحال

### (انعقاد منتشر داخل عروقی) DIC

عارضه‌ی بیماری از بیماری‌های است: شایع‌ترین ← سپسیس، عوارض بارداری، بدخیمی‌ها، تصادفات جدی (صدمات مغزی) یا صدمات شدید سوختگی پانوزن و عامل آغازگر:

- ۱- ازad شدن فاکتور بافتی (TF) یا مواد ترومبوپلاستیک به گردش خون
- ۲- آسیب وسیع اندوتیال عروق تظاهر و علائم به دلیل:

۱. فعل شدن سیستمیک مسیر انقادی ← منجر به لفت در عروق کوچک سرتاسر بدن (انفارکتوس‌های میکروسکوپی، هایپوکسی بافتی، لیز گلوبول‌های قرمز حین عبور از عروق ریز انسداد یافته= آنما همولیتیک میکروآنژیوپاتیک)

۲. به دلیل مصرف بیش از حد فاکتورهای انقادی و پلاکت همراه با فعال شدن ثانویه فیبرینولیز ← ایجاد هونزیزی (کوآگولوپاتی مصرفی)

# دستگاه تناسلی مؤنث و پستان

فصل پنجم

# دستگاه تناسلی مؤنث و پستان

## کوندیلوما

به هر ضایعه‌ی زگلی در وولو، کوندیلوما گفته می‌شود و معمولاً به اشکال زیر دیده می‌شود:

**۱. کوندیلوما لاتسوم:** ضایعات پهن و مختصر برجسته که در سیقیلیس ثانویه دیده می‌شوند.

**۲. کوندیلوما آکومیناتوم:** ممکن است پایپلاری و برجسته با مسطح باشد. اغلب ضایعات متعدد به رنگ قرمز صورتی تا قهوه‌ای صورتی می‌باشند. در ۹۰ درصد موارد با HPV تایپ ۶ و ۱۱ مرتبط است.

**شاه علامت عفونت HPV:** در بافت شناسی **کوپیلوسیتوزا سلولی** است (واکوتلیزاسیون سیتوپلاسمی به صورت ناحیه‌ی شفاف اطراف هسته و چروکیدگی هسته) خطر انگک برای تغییر شکل بدخیمی داشته و معمولاً به سمت کارسینوم نمی‌رود.

## کارسینوم سلول سنگفرشی

غالباً در زنان بالای ۴۰ سال رخ می‌دهد از نظر بیولوژیک دو نوع SCC وولو دیده می‌شود.

	غیر مرتبط با HPV	مرتبه با HPV	
(-)	۹۰-۷۵%	همراهی با HPV 16,18	
سن	جوان	سن بیمار	
	- +	سابقه مصرف سیگار	
VIN (تمایز یافته) یا آنفیز کتر محدود به لایه بازالت و کراتینیزاسیون	همراه با VIN با درجات شدیدتر آنفیز و کارسینوم درجا (CIS)	همراهی با (نوبلازی داخل اپیتیوال وولو)	
تک کاتونی	چند کاتونی و زگلی شکل	تک ضایعه	
Well differentiated (همراه با کراتینیزاسیون)	Poorly differentiated	میزان تمایز SCC	
لیکن اسکلروز و لیکن سیمپلکس کرونیکوس	کارسینوم درجا، کوندیلوما وازن و سرویکس ناشی از HPV	همراهی با ضایعات دیگر	

**SCC** مرتبط با HPV معمولاً به صورت چند کاتونی و زگلی شکل و با تمایز کم تظاهر می‌باید در حالی که **SCC غیرمرتبه با HPV** اغلب تک کاتونی بوده و به صورت کراتینیزه و خوب تمایز یافته تظاهر می‌بایند. تظاهر اغلب به صورت لکوبلاکی و یک چهارم موارد پیگمانته است. متاستاز با عمق تهاجم ارتباط دارد.

## ضایعات وولو (Vulva) و وزن

بوشش آن مشابه پوست از نوع اپی‌تلیوم سنگفرشی بوده و به بیماری‌های مشابهی نیز دچار می‌شوند.

### لیکن اسکلروز:

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعه به صورت پلاک یا پاپول سفید رنگ (لکوبلاکی) با سطح صاف شبیه کاغذ دیده می‌شود. در خانم‌های یائسه و دختران قبل از بلوغ شایع است.

در بررسی میکروسکوپیک: در ایدرم، نازک ایدرم و از بین رفتن فرورفتگی‌های ایدرم (Rete pegs) دیده می‌شود. فرید (فرید) درم سطحی به صورت ناحیه بدون سلول و یکدست همراه با ارتashان نواری شکل لنفوسيت در عمق درم دیده می‌شود.

وجود سلول‌های T فعال و افزایش بیماری‌های اتوایمیون در مبتلایان، احتمال **واکنش اتوایمیون** را مطرح می‌کند. خود لیکن اسکلروز خوش خیم است اما در ۱-۵٪ موارد احتمال SCC HPV منفی در طول عمر وجود دارد.

### لیکن سیمپلکس کرونیکوس

در این ضایعه، در بررسی میکروسکوپیک، در ایدرم افزایش ضخامت (برخلاف لیکن اسکلروز) و هیرکراتوز مشاهده می‌شود. گاه میتوz شدید در لایه‌های بازالت و سوبرابازالت ایدرم دیده می‌شود. اما آنفیز وجود ندارد. در درم، ارتashان التهابی دیده می‌شود.

تظاهر آن مانند لیکن اسکلروز به صورت لکوبلاکی است. (ضایعات بدخیم وولو نیز می‌توانند به صورت لکوبلاکی تظاهر یابند، بنابراین در مورد رویت لکوبلاکی انجام **بیوپسی الامی** است.)



حداکثر بروز آن در سن ۳۰ سالگی است و اغلب SCC سرولویکس از آن منشاء می‌گیرد.

ریسک فاکتورهای دخیل در ایجاد SIL و کارسینوم مهاجم که مستقیماً با تماس با HPV مرتبط است:

۱. سن پایین در اولین تماس جنسی
۲. شرکای جنسی متعدد
۳. شریک مذکور دارای شرکای جنسی قبلی متعدد
۴. عفونت پایدار با انواع پروفطر HPV (18,16)

✓ HPV تمایل به ابتلای سلول‌های سنگفرشی نایاب ناحیه بینایین (Mushroom) (محل اتصال اگزوسرویکس و اندوسرولویکس) دارد.  
✓ اغلب عفونتهای HPV گذرا بوده و با پاسخ ایمنی ازین می‌رود و در زیرگروهی که پایدار بمانند خطر SIL و کارسینوم مهاجم وجود دارد.

✓ در واریانت‌های پرخطر HPV، پروتئین‌های E7، E6 ویروس، به ترتیب P53 و RB میزان (زن‌های سرکوبگر تومور) را مهار می‌کنند و موجب تکثیر از حد سلول‌ها و مهار بلوغ می‌شود  
✓ علیرغم ارتباط قوی میان HPV و سلطان سرولویکس، جهت ایجاد نیوبلاسم کافی نمی‌باشد و عوامل متعدد دیگر مانند نقص ایمنی، وضعیت هورمونی یا عفونتهای همزمان منتقله از راه جنسی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند.

#### تفاوت میان انواع کم خطر و پرخطر HPV:

✓ انواع 16، 18 (پرخطر): مسئول ۷۰٪ موارد SIL و کارسینوم سرولویکس، احتمال عفونت پایدارتر، خطر بالاتر پیشرفت به سمت کانسر مهاجم سرولویکس، تمایل به الحقق به زنوم میزان دارد  
✓ انواع ۱۱ و ۶ (کم خطر): عامل کوئنڈیلوما در سرولویکس و شایعتر در لولو و واژن، وارد زنوم میزان نمی‌شوند، عفونت نایابیار که اغلب درمان می‌شوند.

در بورسی برش‌های بافتی CIN به سه گروه تقسیم می‌شود:

\*LSIL: low grade squamous intra epithelial lesion (CIN1)

\*HSIL: High grade (CIN 2, 3)

\*CIS: carcinoma insitu

**LSIL:** مستقیماً به کارسینوم مهاجم پیشرفت نمی‌کند و اغلب پسرفت می‌کنند و (۱۰٪) بیماری‌ها به HSLL تبدیل می‌شوند. ۱۰ برابر شایعتر از HSLL هستند / با عفونت HPV پروداکتیو همراه است.

**HSIL:** همراه با الحقق ویروس به زنوم میزان، افزایش تکثیر و فقدان بلوغ سلولی و خطر بالاتر پیشرفت به سمت کارسینوم است.

## پاتولوژی

### پازه وولو

همانند پازه پستان نوعی کارسینوم اینترا اپی‌تیلیال است اما برخلاف پازه پستان که همواره با کارسینوم زمینه‌ای همراه است، پازه وله اغلب با بدفهمی زمینه‌ای همراهی ندارد.

احتمالاً تومور از اختلال تمایز در سلول‌های پروژنیتو اپی‌تیلیال اپی‌درم منشاء می‌گیرد.

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعه به صورت پلاک پوسته ریزنده، کراسه و قرمز رنگ دیده می‌شود که مشابه درماتوز التهابی می‌باشد.

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های بزرگ منفرد یا گروهی با سیتوپلاسم (وشش و گرانولر و گاه همراه با واکوئل‌های سیتوپلاسمی دیده می‌شوند که در اپی‌درم ارتشاج می‌باشند.

در پازه وولو **وجدد موسین** با رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف (PAS) شناسایی می‌شود و منجر به افتراق آن از ملانوم وولو که فاقد موسین است، می‌شود.

### آدنوکارسینوم سلول شفاف واژن

در سینه جوانی و در دختران مادرانی که در طی بارداری DES (دی‌ایتل استیل بستزول) مصرف کردند ایجاد می‌شود. در یک سوم جمعیت در معرض خطر، آدنوکارسینوم سلول شفاف از ضایعه‌ای به نام آدنوکارسینوم سلول شفاف از خوش خیم است و در ظاهر به صورت **کانون‌های قرمزگرانولار** دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک آدنوکارسینوم سلول شفاف از انکلوزیون‌های (فرورفتگی) میکروکیستیک یا غدد کوچکی دیده می‌شود که ممکن است مفروش از اپی‌تیلیوم مترشح موسین یا استوانه‌ای مژک‌دار باشند.

### شاربات سرولویکس (کردن و حم)

#### تومورهای سرولویکس

**(Squamous Intraepithelial lesion) SIL**

که در گذشته CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) نامیده شد.

## دستگاه تناسلی مؤنث و پستان (فصل ۵)

انتشار به غدد لنفاوی لگنی، به عمق تومور و تهاجم آن به عروق لنفاوی  
بستگی دارد.

از نظر میکروسکوپی کارسینوم مهاجم سرویکس شامل آشیانه‌ها و استطلاوهای از سلول‌های سنتگفرشی است که منجر به پاسخ استرومایی دسموبلاستیک می‌شوند. شامل موارد با کمترین تمایز تا تمایز خوب (با تشکیل مروارید کراتینی) می‌باشد.

### ❖ اندوسرویکال پولیپ:

احتمالاً منشاء التهابی دارند و بالقوه بدخیم نیستند. در بررسی ماکروسکوپیک: به صورت تودهای پولیپوئید، با سطح براق و صاف دیده می‌شوند و در برش دارای فضاهای کیستیک مملو از ترشحات موسيقی می‌باشند.

در بررسی میکروسکوپیک: اپیتیلوم سطحی و لایه پوشاننده کیست‌ها همان اپیتیلیال استوانه‌ای مترشحه‌ی موسيقی است. استرومایی پولیپ ادماتو بوده و گاه ارتضاح سلول‌های تک هسته‌ای دیده می‌شود ممکن است متاپلازی سنتگفرشی و اولسر ایجاد شود.

## ضایعات جسم رحم (Corpus)

### اندومتریت

التهاب آندومتر است که دارای انواع زیر است:

- ✓ **اندومتریت هاد:** پاسخ نوتروفیلی غالب است.
- ✓ **اندومتریت هامن:** پاسخ لنفوپلاسماسیل غالب است، جهت تشخیص حضور پلاسمما سل الزامی است.

- ✓ در بررسی بافت‌شناسی آندومتریت در کل، ارتضاح نوتروفیل در آندومتر و غدد سطحی و ارتضاح لنفوپلاسماسیل در استرومایی دیده می‌شود.
- ✓ در عفونت کلامیدیایی ارتضاح سلول التهابی با فولیکول‌های لنفاوی واضح مشاهده می‌شود.
- ✓ عمدتاً بدنال سل آندومتریت کرانولوماتو ایجاد می‌شود که با سالپیزیت و پریتوئیت سلی همراه می‌باشد.

### مشخصه LSIL

- ۱- دیسپلازی در یک سوم تحتانی اپیتیلوم سنتگفرشی
- ۲- تغیرات کوپیلوسیتی در لایه‌های فوقانی اپیتیلوم

### مشخصه (CINII) HSIL

- ۱- گسترش دیسپلازی به یک سوم میانی اپیتیلوم (تنوع در اندازه سلول و هسته، ناهمگونی کروماتین هسته)
- ۲- وجود میتوز در لایه‌های بالاتر از لایه بازال (برخی از میتوزها آتبیک هستند)

- ۳- سلول‌های لایه‌ی سطحی تا مدتی تمایز یافته بوده و گاه تغیر کوپیلوسیتیک نشان میدهند.

### مشخصه (CINIII) HSIL

- ۱- فقدان بلوغ سلولی
- ۲- تنوع زیاد در اندازه هسته و سلول
- ۳- میتوز غیرطبیعی

### نکته: تغیرات کوپیلوسیتی وجود ندارد

این تغیرات در تمام لایه‌های پوششی دیده می‌شود.

**نکته:** با وجود آنکه HSIL پیش‌بدهیم هستند ( فقط ۱۰٪ خطر پیشرفت به کانسر وجود دارد)، اما اغلب به سمت کانسر مهاجم پیشرفت نمی‌کند و حتی ممکن است پس‌رفت کند. پیشرفت SIL به کارسینوم مهاجم متغیر و غیرقابل پیش‌بینی، نیازمند HPV همراه با جهش در زن‌های مختلف است. عوامل خطر پیشرفت: سیگار، HIV، نقص ایمنی.

غربالگری سرطان سرویکس و تشخیص ضایعات زودرس SIL بوسیله‌ی پاپ اسمر انجام می‌گیرد که سلول‌های تراشیده شده از ناحیه ترازیشنال سرویکس با رنگ آمیزی پایانیکولا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

تمایل به تست HPV DNA نیز در حال افزایش است که بسیار حساس اما غیراختصاصی‌تر از پاپ اسمر است و در زنان بالاتر از ۳۰ سال توصیه می‌شود.

### ❖ کارسینوم مهاجم سرویکس:

شایعترین سرطان سرویکس سلطان سلول سنتگفرشی ( 75% ) (SCC) است. تمام انواع کانسر سرویکس با HPV همراهی دارند. حداقل بروز آن در سن ۴۵ سالگی است. و ریسک فاکتورهای آن مشابه CIN می‌باشد. ( حداقل بروز CIN در سن ۳۰ سالگی است ).

در بررسی ماکروسکوپیک: مانند CIN از ناحیه تونسیفورماسیون (بینایینی) منشاء می‌گیرد و به صورت ضایعات اگزوفیتیک دیده می‌شود.



## هیپرپلازی اندومتر

حاصل سطوح بالای استروژن و نسبت بالای استروژن - پروژسترون به مدت طولانی می‌باشد، با افزایش نسبت غدد به استروما مشخص می‌شود و پیش‌ساز مهم کانسر اندومتر می‌باشد.

علل آن عبارتند از:

سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری، سندرم تخدمان پلی کیستیک، چاقی، تومورهای سلول گرانولوزا- تکای تخدمان، تجویز طولانی استروئید بدون پروژسترون.

انواع هیپرپلازی اندومتر عبارتند از:

۱. **هیپرپلازی بدون آتیپی:** ریسک اندک تبدیل به کارسینوم
۲. **هیپرپلازی آتیپیک:** علاوه بر افزایش غدد، با آتیپی Endometrial سلولی همراه است (نام دیگر intraepithelial neoplasia کارسینوم اندومتر را دارد. (۵۰-۲۰٪)

**آناتیکی:** غیرفعال شدن زن سرکوبگر تومور PTEN در درصد بالای موارد همراه با آتیپی دیده می‌شوند (مشابه کارسینوم رحم)

## تومورهای رحم

### کارسینوم اندومتر

شایعترین سرطان دستگاه تناسلی مونث در کشورهای غربی می‌باشد. شایعترین سن بروز آن ۴۵-۵۵ سالگی است و زیر ۴۰ سال نادر است. دو نوع شایع آن، اندومتریوئید و سروزی است. **الدومنتیوئید** با افزایش استروژن و در زمینه هیپرپلازی اندومتر رخ می‌دهد در حالی که نوع **سلولی** در زمینه آتروفری اندومتر و در زنان مسن دیده می‌شود.

ریسک فاکتورهای کارسینوم اندومتر نوع اندومتریوئید:

۱. چاقی
۲. دیابت
۳. هیپرتانسیون
۴. ناباروری
۵. مواجهه با استروژن بدون پروژسترون

اندومتریت اغلب در نتیجه‌ی نایسربیا گنوره یا کلامیدیاتراکومائیس بوده و جزوی از PID (بیماری التهابی لگنی) است

## آدنومیوز

تعریف: وجود بافت اندومتریال در میومتر  
آشیانه‌هایی از استرومایا گند اندومتر یا هر دو، در میومتر دیده می‌شود.  
میومتر نیز هیپرپلازی واکنشی نشان داده و ضخیم می‌شود.  
آدنومیوز بافت **غیرعملکردی** اندومتر است و با خونریزی همراه نیست.

## اندومتریوز

تعریف: حضور بافت اندومتر (غدد و استرومایا) در محلی **فارج** از اهم است. کاشته شدن لایه عملکردی اندومتر در کانون‌های مختلف مثل تخدمان، بن‌بست دوگلاس، رباطهای رحمی، لوله فالوب و با شیوع کمتر حفره صفاق، درناحیه ناف، غدد لنفاوی، ریه، قلب یا استخوان رخ می‌دهد. معمولاً چند کانونی است.

در بورسی ماکروسکوپی: ضایعه به صورت ندول‌ها یا توده‌های قرمز - آبی تا زرد قهوه‌ای دیده می‌شود. در تخدمان‌ها، به صورت کیست‌های بزرگ پراز خون به نام **کیست شکلاتی** مشاهده می‌شود.

در بورسی میکروسکوپیک: تشخیص منوط به وجود هر دو یاقته‌های زیر است (**وهمود هر دو الزامی است**)

۱. غدد اندومتر
۲. استرومای اندومتر

در اغلب موارد بافت اندومتر تحت خونریزی دورهای قرار گرفته (بافت عملکردی) و در اثر خونریزی‌های مکرر فیبروز و نهایتاً چسبندگی ایجاد می‌گردد.

علائم: نازابی، درد (دیس منوره، دیس بارونی، دیزوری، درد لگنی)

**نکته:** بافت اندومتریوز نه تنها نابجا، بلکه **غیرطبیعی** نیز است (مثل افزایش پروستاگلاندین E2 و تولید موضعی استروژن)



## تومورهای میومتر

لیومیوم		منشأ
سلول های عضله صاف میومتر	سلول های عضله صاف میومتر	
عدهتا منفرد	عدهتا متعدد، ندرتا منفرد	تعداد
توده های سرمه، خونریزی دهنه و نکروتیک	توده های با حدود مشخص خاکستری - سفید رنگ به صورت ساب موکوزا، ساب سرزه، اینترا سورال، سطح برش با نامه گردبادی	در بورسی ماکروسکوپیک
درجات مختلف تمایز در سلول های دوکی نکروز تومورال، آتبیی سلولی، میتوز (مهود هر سه نمای فوق الازمه است)	دستجات سلول های عضلانی شبیه میومتر طبیعی - وجود کانون های فیروز، کلینیکا سیرون، خونریزی، دزترسانس کیستیک	در بورسی ماکروسکوپیک
خامهای یائسه	سن باروری	سن

- ✓ لیومیومها به علت سفت بودن در بالین «فیبروئید» هم گفته می شود
- ✓ لیومیومها با اختلالات راجعه کروموزومی در کروموزوم ۶ و ۱۲ همراهی دارند.
- ✓ استروئن و تحریکات هورمونی (قرص OCP) در رشد لیومیوم مؤثرند.

## تخمدانها

### کیست فولیکولار و کیست لوتنال

بسیار شایعند و فیزیولوژیک در نظر گرفته می شوند. منشاء آنها از فولیکول های بالغ پاره نشده یا فولیکول های پاره شده و بالا فاصله مسدود شده می باشند.

کیست های فولیکولار عمدها از سلول های گرانولوزا و کیست های لوتنال از سلول های گرانولوزای لوتنیزه مفروش می شوند که گاه به علت فشار بالای مایع تجمع یافته آتروفی دیده می شود کیست ها اغلب کوچک (۱-۱/۵ سانتی متر) و متعدد بوده و درست زیر پوشش سروزی تخمدان قرار دارند.

سن	شیوع	بهتر	از ۱ تا ۳	Grading
آغازیش می یابد.	کارسینوم اندومتریوئید در دو سندرم سلطان فامیلیال			
(۱) HNPCC	کارسینوم کولون غیربولیپوز ارثی			
	کارسینوم اندومتر دومین بد خیمی شایع در افراد مبتلاست. با غیرفعال شدن زن های ترمیم DNA ناشی از متیلاسیون ناحیه پروموترا (ناپایداری میکروستیلت) مرتبط است.			
(۲) سندرم cowden	با جهش در زن PTEN نیز کارسینوم اندومتریوئید افزایش می یابد.			

## CA125 (ماکر تومورهای اپیتیالی تخدمان) در سرمه:

- در سرم ۷۵ تا ۹۰٪ خانم‌های مبتلا به سرطان اپیتیالی تخدمان بالا می‌رود.
- اما در ۵۰٪ کانسرهای تخدمان محدود به تخدمان قابل شناسایی نیست (بالا نمی‌رود).
- در تعدادی از شرایط خوش‌خیم و سرطان‌های غیر از تخدمان نیز بالا می‌رود.
- بنابراین به عنوان تست غربالگری در فرد بدون علامت ارزش محدودی دارد و در کنترل پاسخ به درمان بیشترین ارزش را دارد.

### (A) تومورهای اپیتیال سطحی

#### (1) تومورهای سروزی:

شایعترین تومور اپیتیال تخدمان و شایعترین بدخیمی تخدمان بوده و ۶۰٪ آنها خوش‌خیم هستند.

#### دو نوع کارسینوم سروزی وجود دارد:

**1. Low grade** که شامل ضایعات خوش‌خیم و Borderline است (با جهش KRAS مرتبط است)، به کندی و مرحله مرحله پیش می‌روند.

**2. High grade** (مرتبه با جهش P53)، با رشد سریع و تهاجمی‌تر، از انتهای فیبریایی لوله فالوب از کارسینوم سروز داخل اپیتیال لوله‌ای منشأ می‌گیرند (TISC).

**نکته:** حدود ۲۵ درصد تومورهای خوش‌خیم سروز دوطرفه‌اند و در تومور بدخیم میزان دوطرفه بودن بیشتر می‌شود. (در کل میزان دوطرفه بودن در سروز بالاتر است)

تومورهای سروزی بدخیم عمدتاً به حفره صفاقی و غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش می‌یابند و متاستاز خونی و دوردست شایع نیست.

**نکته:** تومورهای همراه با جهش‌های BRCA1/2 پروگنوز بهتری دارند (نسبت به موارد فاقد اختلال ژنتیکی)

## سندروم تخدمان پلی کیستیک (PCOD)

با هیپرآندروژنیسم (هیروسوتیسم)، اختلالات قاعدگی، تخدمان‌های پلی کیستیک، چاقی، عدم تخمک‌گذاری مزمن و کاهش باروری مشخص می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپیک: تخدمان‌ها بزرگ (دو برابر اندازه طبیعی) و سفید - خاکستری رنگ بوده و سطح خارجی صاف دارد. در برش، **کیست‌های کوتیکال متعدد** با قطر ۱-۵/۵cm دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: کپسول تخدمانی ضخیم و فیبروزه و در زیر آن فولیکول‌های سیستیک متعدد مفروش از سلولهای گرانولوزا و لایه تکای داخلی هیپرپلاستیک دیده می‌شود.

**نکته:** هیچ جسم زردی مشاهده نمی‌شود (عدم تخمک-گذاری)

### تومورهای تخدمان

#### ریسک فاکتورهای سرطان‌های تخدمان:

✓ عدم زایمان

✓ سابقه خانوادگی مثبت

✓ خانم‌هایی که ازدواج نکرده‌اند

✓ جهش رده زایا در ژن‌های سرکوبگر خاص تومور

✓ تعداد کم زایمان

✓ جهش در ژن‌های BRCA1 (شایعتر) و BRCA2 در سرطان-های ارثی تخدمان که با سرطان پستان نیز همراهی دارند.

**نکته:** مصرف طولانی OCP شانس ابتلا را ۵۰٪ می‌دهد ضایعات خوش‌خیم معمولاً کیستیک (سیستادنوم) یا همراه با یک جزء استرومایی (سیستادنوفیبروم) می‌باشند. تومورهای بدخیم نیز ممکن است کیستیک (سیستادنوكارسینوم) یا توپر (کارسینوم) باشند. حد فاصل این دو گروه، انواع بینایینی (Borderline) قرار دارند که با توان تهاجمی پایین هستند و پروگنوز بهتری دارند.



طایله اندواع تومورهای سروزی تخدمان

بدخیم	بینایی (LMP)	خوش خیم	
کیستیک- توپر، سطح ندولار و نامنظم و برآمدگی های پولیپی شکل به داخل فضای کیست	حد فاصل دو گروه	عدهتا کیستیک، تک حفره‌ای یا کمتر چند حفره- ای، با سطح صاف و براق	بررسی میکروسکوپی
مایع شفاف سروزی	مایع شفاف سروزی	مایع سروزی شفاف	محتوای ضایعه
✓ آتبیه انداک در سلول های تومورال ✓ تهاجم به استروم به صورت اشیانه ها و صفحات سلولی بدخیم ✓ چند لایه شدن و پیچیدگی تشکیلات پایپلری	✓ آتبیه انداک در سلول های تومورال ✓ چند لایه شدن و پیچیدگی تشکیلات پایپلری ✓ تهاجم استرومایی ندارد (پیرخلاف کارسینوم)	✓ پوشش کیست‌ها یک لایه ای تلیوم استوانه‌ای، برخی مژکدار ✓ کلیوفیکاسیون هم مرکز در راس پایی (امساام پساموما)	بررسی میکروسکوپی
(implant) گاه کاشته شدن (implant) صفاقی دیده می شود که عدهتا غیر مهاجمند.			

مورفولوژی تومورهای **موسیلنوں بدفیم**: افزایش نواحی توپر (کمتر کیستیک)، چند لایه شدن سلول های پوششی، آتبیه سیتوالوزیک و تهاجم به استروم.

### ۳) تومور اندومتریوئید:

این تومورها در ۳۰٪ موارد دوطرفه بوده و در ۱۵-۳۰٪ نیز همزمان با آن کارسینوم اندومتر یافت می شود.  
با اینکه مشابه تومورهای ابی تلیالی تخدمان، انواع خوش خیم، بینایی (LMP) و بدخیم دارند اما معمولاً تومورهای اندومتریوئید بدفیم هستند.

**که نکته:** گاهی با اندومتریوئز همراهی دارند (مهم)

در بررسی میکروسکوپیک: ساختارهای غددی مشابه اندومتر (نام اندومتریوئید) در پوشش فضاهای کیستیک دیده می شود.

**که نکته:** همانند کارسینوم اندومتر، جهش در آن سرکوبگردیده می شود.

### ۲) تومورهای موسینی:

در مجموع مشابه تومورهای سروزی هستند. تفاوت‌ها عبارتند از:  
✓ ابی تلیوم پوششی که حاوی سلول های **مترشمه موسینی** است.  
✓ احتمال بدخیمی کمتر است. آنها ۱۰٪ تمام سرطان های تخدمان را شامل می شوند و ۸۰٪ خوش خیم، ۱۰٪ بینایی و ۱۰٪ بدخیم هستند.

کیست‌های موسینی **بلگت و چند حفره‌ای** هستند محتوای موسینی (غليظ و چسبنده) دارند. تشکیلات پایپلری شیوع کمتری دارد و اجسام پساموما دیده نهی شوند.

چنانچه با پارگی تومورهای موسینی، رسوبات موسینی وارد صفاق شود عدهتا رشد تومور در صفاق دیده می شود. اما کاشته شدن پایدار سلول های موسینی در صفاق و تولید فراوان موسین، **لوبوومیگزوم** صداقی نام دارد که در اکثریت موارد ناشی از متاستاز یک تومور گوارشی بویژه از آپاندیس می باشد و کمتر تخدمان ۵/۱ با احتمال بسیار کمتری دوطرفه هستند.  
متاستاز تومور موسینی گوارش به تخدمان (تومور کروکنبرگ) نیز می تواند یک تومور اولیه تخدمان را تقلید کند. اما موارد متاستاز غالب دوطرفه تخدمان ها را در گیر می کند.

**که نکته:** بروگنوز تومورهای موسینی بهتر از سروز است (البته عامل مهمتری است)

جهش KRAS در ۵۰٪ کارسینومهای موسینی دیده می شود.



## که نکته: کیست داموئید به علت ناشناخته سبب نازایی می‌شود.

یک عارضه پارانوپلاستیک نادر این تومور، انسفالیت لیمیک است.

### • تراتوم بدخیم نابالغ

سن متوسط بروز ۱۸ سالگی است و هر قدر بیمار جوانتر باشد احتمال بدخیمی بیشتر است.

ضایعه عمده توبیر بوده و دارای کانون‌های نکروتیک می‌باشد.

در بررسی میکروسکوپی: اجزای نابالغ جنینی شامل بافت عصبی، غضروف، عضله، استخوان و ... با حدائق تمايز دیده می‌شوند.

### • تراتوم اختصاصی (Specialized teratoma)

به دو شکل دیده می‌شود:

**Struma-ovarii ✓** کاملاً بالغ در توده تفمدانی است. قوههای (زنگ،

یکطرفة) و توپر است که می‌تواند منجر به پرکاری تیروئید شود.

**تومور کارسینوئید:** که در موارد نادر می‌تواند منجر به سندروم کارسینوئید شود.

## (۲) دیس ژرمینوم:

در دهه ۲ و ۳ و همراه دیس زنگی گنادی رخ می‌دهد، همگی بدخیمند. معادل سینیوم بیشه است. صفحاتی از سلول‌های بزرگ روشن در استرومای دارد. گاه دیواره‌های فیبروزه حاوی لنفوسيت، جدا کننده صفحات سلولی است.

## (۳) کوریوکارسینوم:

شبیه به تومور جفت است، دارای دو نوع سلول اپی‌تیالی (سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست) است. سریعاً و به صورت گسترده به مکان‌های دوردست متاستاز می‌دهد.

## (C) تومورهای غنای جنسی

**(۱) تومورسل گرانولورا - تکا:** در هر سنی دیده می‌شوند اما پس از یائسگی شایعترند. ضایعه به صورت توده خاکستری - زرد رنگ توبیر و گاه دارای فضاهای کیستیک می‌باشد.

## (۴) تومور برتر:

تومورهای یک طرفه و غیر شایع می‌باشند که با وجود انواع خوش خیم، بینایینی و بدخیم، اغلب فوش خیم هستند.

احتمالاً از اپی‌تلیوم سطحی یا اپی‌تلیوم اوروژنیتال که در germinal ridge بدام افتاده است منشاء می‌گیرند.

در بررسی ماکروسکوپیک: ضایعه‌ای توبیر (solid) با قطر تا حداقل ۲۰ سانتی‌متر مفروش از کپسول صاف بوده و در سطح برش سفید - خاکستری رنگ دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: استرومای فراوان و در آن آسیانه‌های سلول‌های ترازویشناخ شبیه اپی‌تلیوم ادراری دیده می‌شود. گاه فضاهای کیستیک مفروش از اپی‌تلیوم استوانه‌ای موسینی دیده می‌شود.

## (B) تومورهای ژرم سل

انواع آن شامل: دیس ژرمینوم، تراتوم، کوریوکارسینوم، امبریونال سل کارسینوم، تومور کیسه زرد پسیار مشابه همتای خود در بیضه هستند. با این وجود به برخی از تفاوت‌ها اشاره می‌شود:

### ۱) تراتوم ها:

اجزای تشکیل دهنده آن حدائق ۲ لایه از ۳ لایه سلول زایا (germ cell) می‌باشد.

۲۰-۱۵٪ تومورهای تخدمانی را شامل می‌شوند و تمایل به بروز در دو دهه اول زندگی (کودک و جوان) دارند.

**• تراتوم کیستیک (بالغ) خوش خیم (کیست درموئید):** مشخصه آن وجود بافت‌های بالغ مشتق از هر سه لایه سلول زایا (اکتودرم، اندودرم و مژودرم) است. شایعترین تومورهای تخدمانی در زنان جوان هستند. ۹۰٪ یکطرفة بوده و عمده در سمت راست دیده می‌شوند.

ضایعه به صورت کیستی مفروش از اپیدرم و آذکس‌ها حاوی دندان، استخوان، مو دیده می‌شود. گاه کانون‌های از تمایزهای دیگر مثل اپی‌تلیوم برونشی یا گوارشی دیده می‌شود.



### (۱) مول هیداتیفرم

توده‌ای حجمی از پرزهای کوریونی متورم و گاه کیستیک است که در ظاهر شکلی شبیه انگور (grape like) دارد و دارای دو زیرگروه است: مول کامل و مول ناقص

مول ناقص	مول کامل	علت تشکیل
ناشی از لقاح تمحck طبیعی با دو اسپرم یا یک اسپرم دیپلولوئید	ناشی از لقاح یک تمحck خالی با دو اسپرم یا یک اسپرم دیپلولوئید	
تریپلولوئید ۶۹xxx	دیپلولوئید ۴۶XXY ۴۶XX	کاربوبیپ
دیده می‌شوند	دیده نمی‌شوند	اجزای جنینی
در بعضی از پرزها	در همه پرزها	تورم هیدروریبیک پرزهای کوریونی
کاتونی	متشر	تکثیر تروفوبلاست
وجود ندارد	اغلب وجود دارد	آنتمیس سلولی
وجود دارد	وجود ندارد	عروق در پرزها
نادر	۲%	خط ربرو رو ز
وجود ندارد	۱۰%	کوریکارسینوم خطر تهاجم (مول مهاجم)
افزایش یافته	شدیداً افزایش یافته	HCG-پتا سرم و بافت

در بررسی **ماکروسلکوپی** مول حفره رحم توسط توده‌های ظرفی و شکننده متشكل از ساختمان‌های کیستی شفاف با دیواره نازک (پرنهای هیدروپیک) متسع می‌شود.  
**میکروسکوپی:**

- a. **مول کامل:** تورم هیدروریبیک **تمامی** پرزها، پرزها فاقد عروق، استروم ال پرز اداماتو، ست و میگزوئید، پرزها پوشیده از درجات تشدیدات تکثیر تروفوبلاستی
- b. **مول ناقص:** تورم بلا فی از پرزها، تکثیر **موضعی** و اندک تروفوبلاستها + حضور RBC های جنینی داخل عروق

در بررسی بافت‌شناسی: ترکیبی از سلول‌های گرانولوزای مکعبی و تجمعات سلول‌های تکای دوکی یا Plump (چاق) و مملو از چربی دیده می‌شود.

گاه تجمع سلولهای گرانولوزایی طرحی شبیه فولیکول‌های اولیه تخمدان را یادآوری می‌کند به این خصوصیت

اجسام call - Exner اطلاق می‌شود.

**نکته:** ترشح مقادیر فراوان استروژن توسط اجزای گرانولوزای بیمار را مستعد ابتلا به کارسینوم پستان و اندومتر می‌کند. در ۲۵-۵۰٪ موارد گرانولوزایی بدخیم است.

**(۲) تکوما- فیبروما:** توده‌ایی مشکل از سلول‌های دوکی (فیبروم) و سلول‌های چاق (plump) حاوی چربی (تکا) تشکیل می‌دهد که عمدتاً از نظر هورمونی غیرفعالند و تعداد کمی استروژن می‌سازند. در ۴۰٪ موارد همراهی تکوفیبروم با آسیت و هیدروتوراکس دیده می‌شود که سندرم Meigs نامیده می‌شود.

**(۳) تومور سلول سرتولی - لیدیگ:** به علت بروز صفات مردانه ای از بین رفتن صفات زنانه مشخص می‌شوند.

در بررسی **میکروسکوپیک**: مشابه بافت بیضه و سلول‌های چاق صورتی رنگ سرتولی دیده می‌شوند.

در موارد متأسیاز به تفمدان، شایعتر از منشا گوارشی (کروکنیرگ)، پستان یا ریه، سلول‌ها و غدد توموری آنапلاستیک در زمینه فیبروز پراکنده دیده می‌شود. ممکن است سلول‌ها موسین ترشح کرده و دارای ظاهر حلقه انگشت (signet ring) می‌باشند.

### بیماری‌های دوران بارداری

**بیماری‌های تروفوبلاستیک دوران بارداری**  
به دو دسته کلی مولاو و غیرمولاو تقسیم می‌شوند. مولاو انواع کامل، ناقص و مهاجم دارد.  
کوریکارسینوم و سایر انواع کمتر شایع بدخیمی‌های مشتق از تروفوبلاست در گروه غیرمولاو قرار دارند.  
وجه مشترک آنها، تولید HCG و ترشح آن در خون و ادرار است که تیتر آن بالاتر از حاملگی طبیعی است و در پایش پاسخ به درمان اهمیت دارد.



## پره اکلامپسی / اکلامپسی

فشارخون بالا همراه با پرتوتئین در ادرار و ادم طی سه ماهه‌ی سوم حاملگی: پره اکلامپسی / همراه با تشنج ← اکلامپسی

در بررسی مورفوولوژی تغییرات جفتی عبارتند از:

✓ انفارکتوس

✓ خونریزی رتروپلاستال (پشت جفت)

✓ بلوغ زودرس در پرزهای جفتی با ایجاد ادم پرز، کاهش

عروق آن و افزایش تشکیل گره‌های سنتیسیالی از سلول‌های اپتیال

✓ نکروز فیرینوتید جدار عروق همراه با کاتون‌هایی از ماکروفاژهای حاوی لیپید در عروق دستیدوا (آرتروز حاد)

## اختلالات پستان

### ضایعات اپی‌تلیال خوش‌خیم

به سه گروه تقسیم می‌شوند:

**۱- بیماری غیرتکثیری:** با افزایش خطر سرطان پستان

همراهی نداد. سه تغییر اصلی مورفوولوژیک دارد:

۱. کیست

۲. فیبروز

۳. آدنوز

شایع‌ترین ضایعه غیرتکثیری پستان کیست ساده است. (پوشیده از یک لایه سلولی اپتیالی داکتال که معمولاً دچار متاپلازی آپوکرین می‌شوند). پارگی کیست‌ها منجر به التهاب مزمن و فیبروز در پاسخ به بقایای آن شده که نتیجه نهایی آن ندولاریتی قابل لمس در پستان است (تغییرات فیبروگیستیک)، گاه ترشحات کلسفیه می‌شوند.

**۲- بیماری تکثیری بدون آتبیه:** که شامل هیپرپلازی اپتیال، آدنوز اسکلروزان، ضایعه اسکلروزان کمپلکس و پایپلوما بوده و هفت‌صررا خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

**۳- بیماری تکثیری با آتبیه:** شامل هیپرپلازی لوپولار آتبیک (ALH) و هیپرپلازی داکتال آتبیک (ADH) است. ALH شبیه LCIS و ADH شبیه DCIS است.

با افزایش خطر متوسط کانسر در هر دو پستان همراه هستند.

## (۲) مول مهاجم

مول کاملی است که به صورت موضعی مهاجم است اما توانایی متاستاز ندارد. حتی ممکن است پرزهای هیدروپیک به ارگان‌هایی چون ریه و مغز آمبولیزه شوند.

ضایعه به صورت تهاجم پرزهای هیدروپیک در میومتر است.

به علت عمق تهاجم، عمدتاً به طور کامل بدنیال کورتاژ خارج نمی‌شوند و سطح HCG بیمار بالا باقی می‌ماند.

## دو بررسی میکروسکوپیک: هیپرپلازی و آتبیک در

سلول‌های سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست پوشاننده پرزها دیده می‌شود. که پرزهای کوریونی به صورت عمیقی به دیواره رحم نفوذ می‌کنند.

## (۳) کوریوکارسینوم بارداری

منشاء آن از اپی‌تلیوم کوریونی بارداری و با شیوع کمتر سلول‌های چند ظرفیتی ژرم سل داخل گنادها یا کانون‌های دیگر می‌باشد.

کوریوکارسینوم‌ها، ۵۰٪ موارد پس از مول کامل، ۲۵٪ پس از سقط و بقیه موارد پس از یک بارداری طبیعی ایجاد می‌شوند. نوعی که بدنیال حاملگی طبیعی ایجاد می‌شود بدترین پرونگوز را دارد.

**سطح HCG-β در کوریوکارسینوم بسیار بالاتر از مول**

همی باشد. با ترشحات قهوه‌ای خونی و فقدان بزرگی قابل توجه رحم (برخلاف مول) مراجعه می‌کنند.

مکانهای شایع متاستاز کوریوکارسینوم عمدتاً از راه خون، ریه (۵۰٪)، وازن، مغز، کبد و کلیه‌ها می‌باشد. تهاجم به مجاري لنفي ناشایع است.

در بررسی ریخت‌شناسی کوریوکارسینوم:

**ماکروسکوپی:** تودهای رحمی نکروتیک و خونریزی

دهنده

**میکروسکوپی:** برخلاف مول، پرزهای کوریونی تشکیل

**نمی‌شوند** (مشاهده پرزهای کوریونی برخلاف تشخیص است).

تکثیر سلول‌های **هفلوٹ** سایتوتروفوبلاست و سن

سیشوتروفوبلاست همراه با سلول‌های آنابلاستیک در کنار

**فونریزی و نکروز**، مشاهده می‌گردد.



در بررسی میکروسکوپیک: اغلب خوش خیم و گاه بدخیم هستند، در کل (شدید بیش از حد سلول‌های استرومایی نسبت به اپیتلیال دیده می‌شود که منجر به تشکیل ندول-هایی از سلول‌های استرومایی در حال تکثیر پوشیده از اپی تلیوم می‌گردد. در صورت افزایش شدید سلولاریتی استرومایی، فقدان جزء اپیتلیال، آنبلازی (سلول‌های بدشکل) و میتوز شدید که با افزایش سریع سایز تumor و تهاجم به بافت پستان اطراف همراه است، احتمال بدغایمی بالا می‌رود. (فیلودس درجه بالا، نمای سارکوماتوز)

در خایعات بدخیم، احتمال عود وجود دارد اما متاستاز کم است.

## تومورهای پستان

### منشاء بافت همبندی (استرومایی):

۱. فیبروآدنوم
۲. تومور فیلودس

موارد فوق از منشا استرومایی داخل لبوی پستان، با چesh زن‌های یکسان و مرتبط با یکدیگر بوده، نمای بای فازیک داشته (تکثیر نوپلاستیک فیبروپلاستهای لوبولار همراه با تکثیر واکنشی سلول‌های اپیتلیال)

### منشاء اپیتلیالی:

#### ۱. خوش‌فیم: (اینتراداکتال پاپیلوما)

#### ۲. بدغایم:

- Insitu: (کارسینوم داکتال درجا، کارسینوم لوبولار درجا، پاژه پستان).
- Invasive: کارسینوم داکتال مهاجم، کارسینوم لوبولار مهاجم، کارسینوم مدولاری، کارسینوم کلوئید (موسینوس)، کارسینوم توپولار

### فیبروآدنوم:

شایعترین تومور خوش خیم پستان در جنس مؤنث است و افزایش مطلق یا نسبی فعالیت استرومایی در ایجاد آن دخیل است. عمدتاً در زنان جوان و در دهه سوم زندگی بازی می‌شوند. توده تومور حدود مشخص و سلولاریته کم دارد.

در بررسی میکروسکوپیک: استرومایی-فیبروپلاستی شل، دارای فضاهای شکاف مانند مفروش از اپیتلیوم مشاهده می‌شود. اپیتلیوم چند لایه بوده و غشای پایه سالم است.

**نکته:** فیبروآدنوم‌ها تقریباً هیچگاه بدخیم نمی‌شوند.

### تومور فیلودس: Phyllodes

به علت وجود شکاف‌ها و شیارهای برگی شکل در سطح برش، اصطلاح فیلودس (برگی شکل) به آنها اطلاق می‌شود.

- ◆ کارسینوم پستان: ۹۵٪ بدخیمی‌های پستان آدنوکارسینوم هستند و بر اساس بیان گیرنده استرومایی (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپی درمی انسانی ۲ (HER2) به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:
  - ۱. ER مثبت (HER2 منفی): %۶۵-۵۰
  - ۲. HER2 مثبت (ER مثبت یا منفی): %۲۰-۱۰
  - ۳. هر سه منفی (به نام triple negative: سه گانه منفی): ER و PR و HER2 منفی: %۱۰-۲۰
- ◆ طبقه‌بندی جدید جایگزین کانسرهای پستان (با اساس ژنتیکی)
  - لومینال A: عمدتاً ER (+)، grade 3، HER2 منفی، شایعترین گروه
  - لومینال B: عمدتاً ER (+)، grade 3، HER2 منفی یا مثبت، میتوز بالاتر
  - HER2-2 enciched (غنی از HER2): بیان بیش از حد (+)
  - ER، HER2 منفی
  - Basal-like: پروفایل بیان ژنی شبیه سلول‌های میووایتیلیال بازالت، سه گانه منفرد (ER، PR و HER2 منفی) و همراه با P53 جهش
- ◆ ویسک فاکتورهای کانسر پستان:
  - ۱. سن و جنس: بعد از ۳۰ سالگی افزایش سریع کانسر پستان، %۷۵ زنان بالای ۵۰ سال / آقایان نادر
  - ۲. سابقه‌ی فامیلی کانسر پستان: بیشترین خطر در خانم‌های با شرح حال چند فامیل درجه یک مبتلا به سلطان زودهنگام (سن پایین)
  - ۳. جغرافیایی و نژاد/ قومیت: خطر بروز مرگ و میر در آمریکا و اروپا بالاتر از آسیا و آفریقا / نژاد اروپایی بالاتر / نژاد اسپانیولی و آفریقایی آمریکایی بروز در سن پایین تر و مهاجم تر

✓ Comedo، از واژه کومدون گرفته شده چون مشابه با کومدون با فشار دادن تومور، مواد نکروتیک شبیه خمیر دندان از آن خارج می‌شوند. در این تومور، هسته‌ها high grade بوده و نکروز مركب شدید و کلسفیکاسیون (قابل تشخیص در رادیوگرافی) دیده می‌شود. رسپتور استروژن (ER) و کمتر رسپتور پروژسترون (PR) در سلول‌ها باز می‌شود.

☞ نکته: یک سوم موارد DCIS درمان نشده به کارسینوم مهاجم در همان پستان و همان بعث تبدیل می‌شود. پروگنوز DCIS عالی است.

**بیماری پازه‌نیپل:** بدنیال گسترش DCIS به سمت مجرای لاکتیفروس و پوست نیپل ایجاد می‌شود. سلول‌های بدخیم سد ایسدرمی را درهم می‌شکنند. در بالغین به صورت ضایعه اکزوادنیو قرمز و دلمه بسته یک طرفه در سطح نوک پستان و آرنویل ظاهر می‌یابد.

تقریباً همیشه یک کارسینوم مهاجم زمینه‌ای وجود دارد (برخلاف پازه وولو)، پروگنوز بسته به کارسینوم زمینه‌ای است و به واسطه بیماری پازه بدتر نخواهد شد.

### (۲) کارسینوم لوبلار درجا (LCIS)

منشاء آن مشابه DCIS از واحد لوبلار مجرای انتهایی است. برخلاف DCIS تشکیل توده نهی دهد و بندزت با کلسفیکاسیون همراه است. (تقریباً همیشه یافته اتفاقی است)

در بورسی میکروسکوپیک: ضایعه، ساختار لبول را تغییر نمی‌دهد و فقط موجب متسع شدن لبول درگیر می‌شود. مشابه low grade DCIS ظاهری یکنواخت دارد. سلول‌ها مونومورف با هسته‌های گرد و آرام هستند و به صورت دستجات دارای اتصال سست (Loosely Cohesive) درون لبول‌ها دیده می‌شوند. مشاهده موسین داخل سلولی و سلول‌های Signet ring نیز شایع می‌باشد.

LCIS نشانگر افزایش خطر ابتلا به سرطان در هر دو پستان است و هم پیش‌ساز مستقیم برخی سرطان‌ها.

☞ نکته: مشابه DCIS. یک سوم بیماران به کارسینوم مهاجم مبتلا می‌شوند که برخلاف DCIS در هر دو پستان احتمال گرفتاری مشابه است.

### (ب) کارسینوم‌های تهاجمی (یا ارتناخی)

۱. کارسینوم داکتال مهاجم (invasive ductal carcinoma) شایعترین بدخیمی پستان (۷۰-۸۰٪ موارد) است. عمدتاً با همراه است، توده قابل لمس سفت و با حدود نامنظم ایجاد می‌کند.

۴. شرح حال بارداری و قاعده‌گی: سن پایین متأخر، عدم زایمان، سن بالای اوینین بارداری، فقدان شیردهی، یائسگی دیرتر

۵. رادیوتراپی و مواجهه با پرتوتابی یونیزان در سن جوانی (پستان در حال تکامل): مثلاً به دلیل بیماری هوچکین

۶. سایر عوامل: چاقی، جایگزینی هورمون بعد از یائسگی، مواجهه با استروژن بالا، مصرف الکل

### • ژنتیک کانسر پستان:

۱. تغییر ارثی (جهش دده زایا): در زن‌های BRCA1 و BRCA2 (زن‌های سرکوبگر تومور با نقش ترمیم DNA)

۲. تومورهای با جهش BRCA1 عمدتاً (HER2, PR, ER) منفی هستند.

✓ افزایش خطر کانسر پستان و تخدمان در جهش BCRCA

✓ جهش PTEN در سندروم Cowden همراه با کانسر اندومنتر

✓ جهش P53 در سندروم Li-fraumeni

۳. افتلال ژنتیک سوماتیک: همان زن‌های موارد ارثی مثل PTEN، P53، BRCA

### ۴. تقویت ژن HER2

شایعترین محل کارسینوم در ربع فوقانی خارجی پستان (۵۰٪) و سپس قسمت مرکزی (۲۰٪) می‌باشد.

### • انواع کارسینوم‌های پستان:

#### (الف) کارسینوم درجا (in Situ)

منشاء هر دو کارسینوم در جای لوبلار و داکتال از واحد لوبلار مجرایی انتهایی است.

#### (۱) کارسینوم داکتال درجا (DCIS)

کارسینوم‌هایی که محدود به غشا پایه می‌مانند و به استرومما تهاجم نمی‌کنند و تهاجم به عروق خونی و لنفاوی دیده نمی‌شود

در بورسی بافت‌شناسی: DCIS موجب تغییر شکل

لبول درگیر می‌شود.

انواع مختلفی از تظاهرات بافت‌شناسی دیده می‌شود.

Solid (تپیر) ✓

cribriform (غربالی) ✓

Papillary ✓

Micropapillary ✓

Clinging (چسبنده) ✓

هسته سلول‌ها از آرام و یکنواخت (درجه هسته‌ای پایین) تا

پلئومورفیک (درجه هسته‌ای بالا) متغیر است.



### کلیدهای نکات:

- ✓ وجود لنفوسيت با پروگنوز بهتر همراه است.
- ✓ در زنان دارای جهش BRCA1، شیوع کارسینوم مدولاری بیشتر است اما اغلب مبتلایان به این کارسینوم دارای ژن BRCA1 نمی‌باشند.
- ✓ در این بیماران رسپتورهای هورمونی منفی بوده و HER2/NEU بارز نمی‌شود. (سه گانه منفی: Triple negative)

### ۵. کارسینوم کولونید (موسینوس)

توده‌هایی با حدود مشخص و قابل اشتباه با فیبروآدنوم ایجاد می‌کنند.

تمورها به علت محتوای موسینی ترم و ژلاتینی هستند و در بررسی میکروسکوپی میزان زیادی موسین خارج سلولی دیده می‌شود.

اغلب رسپتورهای هورمونی مثبت بوده و بندرت HER2/NEU بارز می‌شود.

### ۶. توبولار کارسینوما

تقریباً همیشه در ماموگرافی به صورت توده کوچک و نامنظم دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: از توبول‌های کاملاً تمایز یافته با اپیتلیوم تک لایه با هسته‌های low grade شکل شده است.

متاستاز لنفاوی نادر و پروگنوز عالی است. تقریباً در همه آنها گیرنده‌های هورمونی مثبت بوده و بسیار بندرت HER2/NEU بارز می‌شود.

### ◆ درجه بندی (grading) تومورهای پستان:

- ✓ بر اساس ۱. پلثومورفیسم هسته‌ای (تفییر شکل و سایز هسته سلول‌ها)، ۲. تشکیل توبول و ۳. میزان تکثیر (میتوز) تقسیم بندی به موارد ۱ grade (درجه پایین) با تشکیل توبول بالا و سلول‌های یکنواخت‌تر و میتوز کمتر تا ۳ grade (درجه بالا) با تشکیلات توبولی کمتر و عمدتاً به صورت توپر یا تک سلول و با پلثومورفیسم و تکثیر بالاتر.

در بررسی میکروسکوپیک: درجات مختلف تمایز از توبول خوب تشکیل شده تا صفحات سلولی آنابلاستیک همراه با درجات مختلف آتیپی سلولی و میتوز دیده شوند که در استرومایی دسموپلاستیک (بافت فیبروز شدید) واقع شده‌اند. دو سوم بیماران PR+ ER+ هستند و یک سوم نیز HER2/NEU را بارز می‌کنند.

### ۷. کارسینوم لبولار مهاجم

اگرچه اغلب به صورت توده قابل لمسن یا دانسیته‌های ماموگرافی ظاهر می‌شوند، اما تعدادی از نظر بالینی پنهان بوده و تشخیص آنها در ماموگرافی مشکل است. عموماً چند کانونی هستند.

در بررسی میکروسکوپیک: خصوصیات سلولی مشابه LCIS است. اما تهاجم به استرومای نیز وجوددارد و سلول‌ها به صورت تک تک یا به صورت زنجیره‌هایی در استرومای دیده می‌شوند که «single file» نامیده می‌شود. دو سوم موارد همراه با LCIS می‌باشند.

کارسینوم لبولار در ۲۰-۴۰٪ موارد، ضایعات متعدد یا دوطرفه می‌باشد. متاستاز به شکل منحصر به فردی به مایع مفرزی فخاعی، تخدمان، رحم، مغز استخوان، دستگاه گوارش و سطوح سروزی می‌باشد. **نکته مهم:** در ۱۰۰٪ موارد دارای رسپتورهای هورمونی هستند و HER2/NEV یا بارز نمی‌شود یا بسیار بندرت بارز می‌شود.

### ۸. کارسینوم التهابی (inflammatory):

اسم کارسینوم به دلیل تظاهر بالینی است (تعريف کارسینوم یک واژه بالینی است). سرطان زمینه‌ای مهاجم منتشر که موجب انسداد فضاهای لنفاوی درم پوست گشته و پستان متورم، قرمز رنگ و اغلب بدون توده قابل لمس ایجاد می‌کند (التهاب واقعی وجود ندارد) کانسر زمینه‌ای مهاجم عموماً کم تمایز یافته و اغلب حین تشخیص متاستاتیک هستند.

**۹. کارسینوم مدولاری:** ضایعه به علت داشتن محدود مشفمن با فیبروآدنوم اشتباه می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: صفحات سلول‌های آنابلاستیک بزرگ همراه با ارتلشاح شدید لنفوپلاسماسیتی دیده می‌شود.

# دستگاه عضلانی - اسکلتی

## فصل ششم

# دستگاه عضلانی- اسکلتی

نام دیگر آن، بیماری استخوان مزمنی است زیرا استخوان مانند سنگ بسیار متراکم است اما مانند یک ساقه خشک سست بوده و دچار شکستگی متعدد می‌شود بعلاوه اختلال اعصاب جمجمه‌ای به علت فشار استخوان‌های مجاور، عفونت‌های راجه، به علت پان سیتوپنی ناشی از کاهش فضای مغز استخوان و هپاتوسplenومگالی، به علت خونسازی خارج مغز استخوان رخ می‌دهد.

استخوان‌های مبتلا فاقد کانال مدولاری بوده و انتهای استخوان دراز حالت جبابی شکل (تبییر شکل فلاسک ارن مایر) می‌باشد.

## اختلالات متابولیسمی اکتسابی استخوان

### (۱) استئوپروز و استئوپنی

علل استئوپروز: افزایش سن، کاهش فعالیت بدنی، کمبود کلسیم، کمبود استروژن و زنتیک استئوپنی: کاهش توده استخوانی استئوپروز: به استئوپنی گفته می‌شود که به اندازه‌ای شدید است که خطر شکستگی استخوان را افزایش می‌دهد شایع‌ترین شکل استئوپروز، پیری و بعد از یائسگی می‌باشد (senile, post menopausal)

**مهمترین مشخصه بافت‌شناسی استئوپروز، طبیعی بودن بافت استخوانی و کاهش میزان آن است.**  
در استئوپروز بعد از یائسگی افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها دیده می‌شود.

### (۲) بیماری پازه

با حملات مکرر فعالیت استئوکلاست‌ها و سپس استئوبلاست‌ها همراه است که نتیجه خالص آن افزایش توده استخوانی است اما فاقد نظم و قدرت کافی می‌باشد. احتمالاً در پاتوژن آن پارامیکسوبیروس‌ها دخیلند. براساس وسعت در گیری بیماری پازه به دو گروه تقسیم می‌شود:

تک استخوانی (monoostotic): در ۱۵٪ موارد.  
چند استخوانی (polyostotic): با درگیری لگن، مهره، جمجمه در ۸۵٪ موارد. در کل اسکلت محوری و پروگزیمال ران در اغلب موارد درگیر است.

## بیماری‌های مادرزادی و ارثی استخوان

انواع مختلفی دارند که به برخی از آنها اشاره می‌شود:

(۱) **Dysostoses (دیس استوز):** ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از اختلالات موضعی در مهاجرت و تراکم کانون‌های مژانشیمی و تشکیل پیش‌ساز غضروفی هستند. مثل آپلازی، انگشت متعدد، سین داکتیلی، کرانیوپیسوستوز

(۲) **Dysplasia:** بهم ریختگی کامل استخوان یا غضروف (رشد غیرطبیعی)

• **Osteogenesis Imperfecta** یا بیماری استخوان‌های شکننده (brittle bone disease): گروهی از اختلالات ارثی اتوزوم غالب هستند که با ساخت غیرطبیعی کلاآن تیپ I مشخص می‌شوند.

علائم بیماری به صورت استخوان‌های بسیار کوتاه با شکستگی بیش از حد و صلبیه آبی (نگ) (Blue Sclera) است. فقدان شناوری و دندانهای کوچک بدشکل ناشی از کمبود دنتین (Dentin) می‌باشند.

**تیپ II استئوپلایمپرفکتا (شدید):** به علت شکستگی‌های متعدد داخل رحمی سبب مرگ قبل یا بعد زایمان می‌شود.

• **آکنдрوبلازی:** اختلال اتوزوم غالب و ناشی از جهش نقطه‌ای در گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR3) است که موجب کندی رشد غضروف می‌گردد. شایع‌ترین دیس‌پلازی اسکلتی و عامل اصلی کوتولگی است.

آکندروبلازی همه استخوان‌هایی را که از استخوانسازی داخل غضروفی شکل می‌گیرند تحت تاثیر قرار می‌دهد.

مشخص‌ترین تغییرات شامل کوتاهی پروگزیمال اندام‌ها، طول طبیعی تنہ، سربزرگ و پیشانی بر جسته و فرورفتگی ریشه بینی است.

تغییری در طول عمر، هوش یا تولید مثل وجود ندارد.

• **استئوپتروزیس (Osteopetrosis):** با کاهش جذب استخوان وابسته به استئوکلاست مشخص می‌شوند. بنابراین بازسازی استخوان (remodeling) به دلیل اختلال در تشکیل یا عملکرد استئوکلاست ناقص خواهد بود.

نوعی از استئوپتروز به دلیل جهش آنزیم کربنیک آنهیدراز II (CA2) یا جهش ژن TC1RG1 (جزئی از ATPase) همراه است. زیرا این آنزیم‌ها برای ترشح یون هیدروژن و اسیدی کردن محل جذب استخوان ضروری است. در کل اسکلرroz متشر و قرینه در اسکلت استخوانی وجود دارد.

### در هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به ناساین کلیه، عوامل

زیر در ایجاد علائم استخوانی دغدله:

- ✓ مهار فعالیت  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز کلیوی و اختلال در ساخت ویتامین D فعال
- ✓ اسیدوز متابولیک
- ✓ رسوب آلمینیوم در استخوانها (در بیماران دیالیزی)
- ✓ هایپرفسفاتمی

جذب استخوانها بخصوص در ناحیه لباس پریوستیل مشخصتر بوده و تغییرات رادیولوژیک به بهترین شکل در بلند دوم انگشتان دوم و سوم در نمای رادیال دیده می‌شود.

### ۳ نوع اختلال اسکلتی در هایپرپارای درمان نشده:

- (۱) استتوپروروز: به صورت منتشر ولی در بند انگشتان، مهره و پروگزیمال ران شدیدتر است. استتوکلاستها به داخل ترباکولهای استخوانی تونل زده و ترباکولها را از مرکز جدا نموده (نمای (یل آهن -tract) که به عنوان استثیت دیسکان (dissecting osteitis) نامیده می‌شود. همچنین فضای مغز استخوان توسط بافت فیبروز عروقی جایگزین می‌شود
- (۲) سپس شکنندگی‌های ریز و خونریزی ثانویه و بافت ترمیمی همبندی ایجاد شده و تجمع عروق فراوان، خونریزی، هموسیدرین و ماکروفازهای به صورت توده‌ای از بافت واکنشی، تومور قهقهه‌ای گفته می‌شود.
- (۳) ضایعات در ادامه دچار تغییر سیستیک شده که شاه عالمت هایپرپاراتیروئیدی به صورت ترکیب فیبروز پاراترباکولار و تومور قهقهه‌ای سیستیک generalized Osteitis fibrosa cystica می‌شود.

### نکات:

- بازگشت سطح PTH به میزان طبیعی می‌تواند موجب برگشت کامل تغییرات استخوانی شود.
- اختلالات اسکلتی در نوع هایپرپارای ثانویه خفیف‌تر از اولیه است.

همچنین شکستگی‌های گچی (chalk stik fracture)، عارضه شایع در استخوان‌های دراز اندام تحتانی، رخ می‌دهد.

**نکته:** در بیماران مبتلا افزایش آکالان فسفات‌اسرم و هیدروکسی پرولین ادرار، نشانه over turn سریع استخوان است. سطح کلسیم و فسفر نیز طبیعی است.

بیماری پاژه ۳ مرحله متوالی دارد:

۱. اولیه استتوپلیتیک
۲. مرحله mixed استتوپلاستیک- استتوکلاستیک
۳. مرحله استتواسکلروتیک

### در بورسی مورفولوژی بیماری پاژه:

- در مرحله اولیه تعداد فراوان استتوکلاستیک‌های بزرگ و لاکوناهای جذب استخوان دیده می‌شود که استتوکلاست‌ها، ۱۰ عدد یا بیشتر هسته دارند.

- در مرحله مختلط (Mixed): استتوکلاست‌ها وجود دارند، اما اکثر سطوح استخوان توسط استتوپلاست‌های برجسته پوشیده شده است.

- در فاز اسکلروتیک: شاه علامت بیماری پاژه الگوی موzaïekی استخوانهای لاملاست است که شبیه jigsaw puzzle بوده و توسط خطوط سیمانی واضح (Cement lines) غیرطبیعی ایجاد می‌گردد.

**نکته:** بیماری پاژه با افزایش خطر وقوع استتوسماگو همراهی دارد. (به ویژه پاژه شدید چند استخوانی)

### ۳) هایپرپاراتیروئیدیسم

با افزایش هورمون پاراتیروئید PTH مشخص می‌شود، عملکرد عبارتست از:

✓ افزایش فعالیت استتوکلاست‌ها (به دلیل اثر غیرمستقیم PTH به صورت افزایش بیان RANKL روی استتوپلاست‌ها)

✓ افزایش بازجذب کلسیم به وسیله توبولهای کلیوی

✓ افزایش تولید ویتامین D فعال (1,25(OH)<sub>2</sub>) به وسیله کلیه.

✓ افزایش دفع ادراری فسفات‌ها

**نکته:** هالمارک هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه یا ثانویه، فعالیت افزایش یافته استتوکلاست‌ها و جذب استخوانی و استتوپلیتی می‌باشد.

ماکروسکوپی به صورت توده گرد تا بیضی با حدود مشخص به رنگ برزنه حاوی بافت‌های هموزاییک و شبیه شن‌های تیره دیده می‌شود.

دو بروسی میکروسکوپیک، در مرکز، تراپکولا‌های استخوان (woven) نامنظم در چهات مختلف، مفروش از استئوبلاست‌ها دیده می‌شود. در استرومای احاطه کننده تراپکولاها، بافت همبند عروقی شل حاوی تعداد زیادی مویرگ متسع و محنتن دیده می‌شود. در استئونید استوما مقدار زیادی استخوان واکنشی در محیط دیده می‌شود.

### استئوسارکوم

تومورهای مزانشیمی بدخیم مولد استخوان و شایعترین بدخیمی **اولیه** استخوان هستند. (شایع‌ترین تومور بدخیم استخوان متاستاز است) ریسک فاکتورهای استئوسارکوم ثانویه (عمدتاً در افراد مسن):

۱. بیماری پاژه (بخصوص پلی استوتیک)
۲. پرتوتابی
۳. انفارکتوس استخوان (بندرت)

۷۵٪ استئوسارکوم‌ها در سن زیر ۲۰ سال رخ می‌دهد میزان نکروز ناشی از شیمی‌درمانی در محل برداشت تومور: فاکتور مهم پروگنوتیک

در رادیوگرافی توده تخریب کننده بزرگ استخوانی با نواحی لیتیک و اسکلرتویک و حاشیه‌های نامنظم ارتشاگی با عبور از کورتکس استخوان مشاهده می‌گردد. واکنش پریوستال به صورت ناحیه‌ای مثلثی شکل بین کورتکس و پریوست بلند شده دیده می‌شود که به آن **مثلث کادمن (Codman triangle)** گفته می‌شود که مشخصه استئوسارکوم است اما اختصاصی استئوسارکوم نیست.

- شایعترین محل درگیری: متأفیز دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا
- ۷۵٪ موارد در اثر اختلال زنگیکی اکتسابی شامل جهش در ژن‌های انکوژن و سرکوبگر تومور مثل: TP53, RB, CDKN2A, Li-fraumeni سندروم P16-P14, MPM2 (CDK4) و CDKN2A

### استئومیلیت

التهاب عفونی استخوان و فضای مغز استخوان می‌باشد. شایع‌ترین عامل استافیلوکوک اورئوس و شایع‌ترین راه ورود هماتوژن است.

در بروسی مورفولوژی، تغییرات به مرحله بیماری (حاد، تحت حاد، مزمن) و محل عفونت بستگی دارد. در مرحله حاد، واکنش التهابی حاد و نکروز زودرس استخوان دیده می‌شود. بافت نکروتیک مذبور **Sequestrum** نامیده می‌شود.

پس از گذشت اولین هفته تحریک جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، رشد بافت فیبروز و تشکیل استخوان **involutum** یا **Lamellar Woven** نامیده می‌شود، رخ می‌دهد.

### تومورهای استخوان

توجه به گروه سنی خاص و مکان‌های درگیر: استئوسارکوم در نوجوانی و استخوان زانو شایع‌تر است اما کندروسارکوم در افراد مسن و لگن و بروگزیمال اندام رخ می‌دهد. ضایعات خوش خیم بسیار شایعتر از بدخیم بوده و بیشترین شیوع آن سه دهه اول زندگی است.

### تومورهای تشکیل دهندهٔ استخوان (Bone-forming)

**استئوفیداستئوما و استئوبلاستوما (مورفولوژی)**  
مشابه اما بالینی و رادیوگرافی متفاوت:

استئوفیداستئوما در ۵۰٪ موارد فمور یا تیبیا درگیر می‌شود در رادیوگرافی یک حاشیه ضخیم اسکلرتویک در لبه استخوان ناشی از (واکنش پریوستال) دیده می‌شود. کمتر از 2cm (کوچک) و در مردان جوان رخ می‌دهد.

درد شدید شبانه به آسپرین و NSAID پاسخ می‌دهد. درمان آن رادیوتراپی است.

استئوبلاستوما عمدتاً خلف مهره را درگیر کرده، قطر بزرگتر از 2cm داشته، و واکنش استخوانی ایجاد نمی‌کند. به آسپرین پاسخ نداده و درمان آن جراحی است.

پا مشتق می‌شوند و مشخصاً منفرد هستند. آنها ضایعاتی در دنده هستند و گاه منجر به شکستگی پاتولوژیک می‌شوند.

کندروم‌های متعدد در بیماری اولیه (ollier disease) و در سندروم مافوچی (Maffucci syndrome) دیده می‌شوند. این سندروم با افزایش خطر سایر بدخیمی‌ها مثل کارسینوم تخمداهن و گلیوم مغز همراه است.

در بررسی رادیوگرافی، ندولهای غیرمینرالیزه غضروف، به صورت ناحیه شفاف یا حدود مشخص دیده می‌شود که توسط حاشیه باریکی از استخوان متراکم و کورتکس سالم احاطه شده‌اند. (ORing sign).

**نکته:** کندروم‌های منفرد بندرت تغییر شکل بدخیمی می‌باشند اما انکندروماتوزها با بدخیمی مرتبط هستند.

پاتوزن کندروما: چهش در زن‌های IDH1 و IDH2 (در نوع متعدد ارثی و سوماتیک هر دو)

**بافت شناسی:** کوچکتر از 3cm، به رنگ آبی خاکستری و شفاف و براق هستند. در میکروسکوپی ندولهای غضروف هیالن حاوی کندروسیت‌های خوش‌خیم دیده می‌شود و حدود واضحی دارند. قسمت محیطی دچار اسیفیکاسیون ان کوندرال و کلسفیکاسیون می‌شود.

### ◆ کندروسارکوم

عمدها بیماران ۴۰-۶۰ ساله بوده و مردان بیشتر گرفتار می‌شوند. کندروسارکوم اسکلت محدودی شامل استخوان‌های شانه، لگن و دندنه را گرفتار می‌کند و به صورت توده در دنده و بزرگ شونده ظاهر می‌شود. که با تخریب کورتکس و درگیری بافت نرم همراه است. در تصویربرداری، غضروف کلسفیکه به صورت کانون‌های با دانسیته کرک مانند دیده می‌شوند.

از نظر بافت شناسی، غضروف به حفره مغز استخوان نفوذ کرده و ترابکول‌های استخوانی را احاطه می‌کند. از نظر سلولاریتی، آتبی سلولی و میتوز به ۱ تا ۲ grade (کم تا زیاد) تقسیم می‌شوند.

ماکروسکوپی: تومورهای بزرگ، غضروفی، سفید خاکستری، براق شفاف با نقاط کلسفیکه تکه تکه همراه با نکروز مرکزی و مناطق ژلاتینی (میگزوتید) می‌باشند که به عضلات و چربی گسترش می‌یابد.

بافت شناسی استئوسارکوم: تومورهای بزرگ با تغییر سیستیک و خونریزی می‌باشند.

تشکیل ماتریکس استئوئیدی یا استفوان معدنی شده توسط سلول‌های بدخیم توموری برای استئوسارکوم تشخیصی است.

استخوان تقویلاستیک ساختار ظرفی و غربال شکل یا صفحات پهن و یا ترابکول‌های بدوي تشکیل می‌دهد. سلول‌های تقویلاستیک پلیمورفیک یا هسته‌های بزرگ پررنگ بوده. همراهی سلول‌های زانت بیزار، نکروز، تهاجم عروقی و میتوز فراوان شایع است.

### تومورهای سازندهٔ غضروف

(Cartilage-forming)

#### ◆ استئوکندروما (اگزوستوز)

تومور خوش‌خیم کلاهک غضروفی که توسط ساقه‌ی استخوانی به اسکلت زیرین متصل می‌شود. ۵٪ منفرد هستند. تومور دارای رشد آهسته بوده و از متابفیز مجاور صفحه رشد استخوان‌های دراز توبولا، بخصوص اطراف زانو منشاً گرفته است. استئوکندروم‌های متعدد در غالب سندروم اگزوستوزهای متعدد ارثی در کودکان و در اثر چهش زن‌های EXT1 یا EXT2 رخ می‌دهد. تبدیل به کندروسارکوم به ویژه در موارد متعدد ارثی وجود دارد. در بررسی ماکروسکوپیک: بیرون زدگی استخوانی با کلاهک غضروفی دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک، کلاهک غضروفی مشکل از غضروف هیالن بالغ شبیه صفحه رشد دیس ارگانیزه که تحت اسیفیکاسیون انکندرال قرار گرفته دیده می‌شود و توسط پریکندریوم پوشیده شده است. بخش داخلی سر و ساقه‌ی استخوانی استئوکندروم از استخوان تازه تشکیل شده است که به استخوان اصلی متصل است و کورتکس و مدولای آن در امتداد استخوان اصلی قرار می‌گیرد.

#### ◆ کندروما

ضایعات خوش‌خیم، مشتق از غضروف هیالن بالغ هستند. چنانچه از مدولای مشق شوند به آنها انکندروم و در صورتی که از سطح استخوان منشاء گیرند، کندروم جنب کورتکس (juxta cortical) نامیده می‌شوند.

انکندروم‌ها در سنین ۲۰-۵۰ سالگی از متابفیز استخوان‌های دست ۹

در بررسی میکروسکوپیک، تراپکولاهای منحنی شکل و درهم از استخوان نابالغ woven با نمایی شبیه چینی (chines characters)، بدون حاشیه استیوپلاستی دیده می‌شود که در استرومای فیبروبلاستی با سلولاریته متوسط واقع شده‌اند. تواخی سیستیک، خونریزی و ماکروفاژهای کفالود شایع هستند.

### سایر تومورها

#### • فیبروم غیراستخوانی (Non-ossifying fibroma)

Metaphysial Fibrous Defect

تکثیر مزانشیمی خوش‌خیم و واکنشی بوده که در کودکان و نوجوانان شایع است.

محل شایع: متافیز دیستال فمور و پروگریمال تibia (زان) رادیوگرافی تیبیک است: ضایعه خارج از مرکز، شفاف بیضی با حدود مشخص، موازی با کورتکس استخوان.

### سارکوم یوئینگ

۹۵٪ بیما (ان با سارکوم یوئینگ (22، 21)؛ (فیوژن ۱۱)؛ (FLI1، EWSR1) یا (22؛ 21)؛ (ا نشان می‌دهند. سارکوم یوئینگ به صورت توده دردناک حساس، گرم، متورم و بزرگ در استخوانهای توبولار بلند مثل ران و استخوان‌های پهن لگن تفاظهر می‌یابد. گاه علائم سیستمیک مثل تب ESR بالا، کم‌خونی و لکوسیتوز وجود دارد که عفونت را تقلید می‌کند.

در بررسی رادیولوژیک، توده‌های لیتیک تخریب کننده با حاشیه‌های ارتشاری در دیافیز استخوان‌ها دیده می‌شود که عمدتاً توده بافت نرم نیز ایجاد می‌کنند. نمای پوسته پیازی (Onion skin) به دلیل واکنش پریوستی به صورت لایه‌های استخوان واکنشی مشهود است.

در بررسی ماکروسکوپیک، توده اینترامدولاری بر زره با کانون‌های نکروز و خونریزی دیده می‌شود. که به کورتکس، پریوست و بافت نرم تهاجم می‌نمایند.

در بررسی میکروسکوپیک، صفحات سلول‌های یک

شکل گرد کوپک (Small round blue cell) (Sarcoma) که کمی بزرگتر از لنفوцит هستند، دیده می‌شود. سلول‌ها دارای سیتوپلاسم انک و روشن حاوی گلیکوژن (PAS مثبت) هستند. تجمع سلول‌های تومورال دور فضای فیبرولاری مرکزی، (روزت هومر رایت (rosettes Homer Wright) را ایجاد می‌کند که نشانه تمایز عصبی است.

سلول‌های تومورال غضروف یا استخوان تولید نهی کنند.

سارکوم یوئینگ تومور بدخیم مهاجم از سلول‌های گرد اولیه با درجه‌ات از تمایز نوراکتودرمی می‌باشد (PNET) سن شایع زیر ۲۰ سال است (کودکان) و ۲۰٪ در خارج استخوان رخ می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپیک، تومور پرسلول مشکل از فیبروبلاست خوش‌خیم و ماکروفاژ فعال شامل انواع با سیتوپلاسم کف آسود و زانت چندهسته‌ای دیده می‌شود. فیبروبلاست‌ها نمای کلاسیک گردابی (Storiform) یا چرخ دندای (pinwheel) را نشان می‌دهند و از نظر سیتولوژی خوش‌خیم و آرام هستند. رسوب هموسیدرین شایع است.

#### • دیسپلazی فیبرو (Fibrous dysplasia)

تومورهای خوش‌خیم است که به علت توقف موضعی تکامل تشکیل می‌شود و همه اجزای یک استخوان طبیعی در آن دیده می‌شود.

F.D شامل سه الگوی بالینی است:

(۱) تک استخوانی: اغلب بدون علامت‌ولی گاهی به علت شکستگی یا تغییر شکل موضعی استخوان شناسایی می‌شوند. (۲) گرافی نمای مشفظه شیشه مات (ground glass) با حدود مشفظن دیده می‌شود.

(۳) چنداستخوانی، بدون اختلال عملکرد اندوکرین: تا بزرگسالی پیشرفت می‌کنند.

(۴) بیماری چنداستخوانی همراه با ناهنجاری اندوکرین (McCune Albright syndrome): با ضایعات اسکلتی، پوستی (پیگمانتسیون شیرقهوهای پوست) و غددی همراه است (خصوصاً بلوغ زودرس و هایپرپاراتیروئیدی)

سندرم Mazabroud: FD همراه با میگزوم بافت نرم در بررسی ماکروسکوپیک، دیسپلazی فیبرو با توده‌های اینترامدولاری با حدود واضح مشخص می‌شود.

پاتوژن: در تمام انواع بالینی جهش کسب عملکرد در زن GNAS1 دیده می‌شود.

### • تومورهای متاستاتیک استخوان:

- شایعترین تومورهای استخوانی هستند (شایعتر از تومورهای اولیه)
- مسیرهای انتشار: ۱- مستقیم ۲- لنفاویک یا خونی ۳- داخل ستون مهره از طریق شبکه‌ی وریدی Batson
- منشا: ۱. شایعترین در بزرگسالان: پروستات، پستان، کلیه، ریه ۲. در کودکان: نوروبلاستوم، ویلمز، رابdomiosarکوم
- متاستازهای استخوان واضح‌اً چند کائولی بوده و در گیری ستون مهره شایع است. نمای رادیوگرافی فقط لیتیک، فقط بلاستیک یا میکس می‌باشد.

### بیماری‌های مفاصل

#### استئوآرتربت (بیماری دُنرا تیو مفصل)

- شایع‌ترین بیماری مفصل است.
- در بررسی مورفولوژیک، تغییرات ذیل دیده می‌شود:
- ۱. بزرگ، تکثیر و بی نظمی گلدوسیت‌های سطحی (زودرس‌ترین واقعه)
- ۲. ترق فوتدگی افقی و عمودی ماتریگس
- ۳. فورده‌گی کامل غضروف مفصلی و پدیدار شدن استഫوان آبرین به صورت صاف و براق که نمایی شبیه عاج دارد (bone eburnation)
- ۴. استഫوان اسفنجی (زیرین اسکلروتیک و ضمیمه می‌شود)
- ۵. شکستگی‌های گوچکی به صورت اجسام شل (loose bodies) یا موش مفصلی (joint mice) در فضای مفصلی دیده می‌شوند.
- ۶. نشت مایع سینوویال از فواصل شکستگی‌ها سبب تشکیل subchondral cyst می‌شود.
- ۷. استئوفیت‌های قارچی شکل (بیرون زدگی‌های استخوانی در حاشیه‌ی مفصل پوشیده از بافت غضروفی و فیبروزه)

### تومور سلول ژانت

عمدها در سنین ۲۰-۴۰ سالگی دیده می‌شوند. (قریباً فقط بزرگسالان) اغلب اطراف (ازو) (دیستال استخوان ران و پروگریمال تیبیا) و دور از آرنج (پروگریمال بازو و دیستال رادیوس) گرفتار شده و علائمی شبیه آرتربیت ایجاد می‌کنند.

در بررسی رادیولوژیک، توده منفرد بزرگ لیتیک و خارج از مرکز (eccentric) در اپی‌فلیز استخوان‌ها دیده می‌شود که گاه با تخریب کورتکس، توده بافت نرم دیده می‌شود. در بررسی ماکروسکوپیک، تومورها بزرگ، قرمز- قهوه‌ای هستند که عمولاً دچار دزنسیون سیستیک می‌شوند. **نکته:** سلول‌های نتوپلاستیک اصلی بیش‌سازهای استئوبلاستیک (تک هسته‌ای) هستند که تعداد کمی از سلول‌ها را تشکیل داده و سطح بالای RANKL را بیان می‌کنند و به موجب آن تکثیر بیش از حد استئوکلاست‌ها (بزرگ چند هسته‌ای) رخ می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپیک: صفحات سلولی بیضی شکل یکنواخت و تک هسته‌ای با میتوز بالا دیده می‌شود که در بین آن‌ها سلول‌های giant شبه استئوکلاست با حدود ۱۰۰ هسته یا بیشتر پراکنده‌اند.

استئوسارکوم در متافیز، تومور سلول ژانت در اپی‌فیز و سارکوم یوتینگ در دیافیز شایع‌تر هستند.

### • کیست آنوریسمی استخوان (ABC):

تومور خوش‌خیم استخوان که با تشکیل فضاهای کیستیک پر از خون و چند حفره‌ای مشخص می‌شود. در دو دهه اول عمر و در متافیز استخوان‌های بلند و فلف ماسه مجهودها شایع است.

مورفولوژی: در ماکروسکوپی فضاهای متعدد کیستیک پر از خون جدا شده توسط دیواره‌های نازک سفید برنزه دیده می‌شود. در میکروسکوپی کیست‌های پر از خون که توسط اندوتلیوم پوشیده نشده‌اند دیده می‌شود که بوسیله‌ی دیواره‌هایی مشکل از فیبروبلاست‌های یک شکل، سلول‌های ژانت چند هسته‌ای شبیه استئوکلاست و استخوان واکنشی از یکدیگر جدا می‌شوند.

## نقرس کاذب / کندروکلسينوز / بیماری کلسیم (CPPD)

به علت رسوب کریستال‌های کلسیم پیروفسفات در مفصل ایجاد می‌شود.

در پاتوژن این بیماری احتمالاً آنزیم‌های دخیل در تولید یا تخریب پیروفسفات درگیر می‌شوند که بدنبال آن تجمع و کریستالیزاسیون با کلسیم رخ می‌دهد.

در بررسی بافت‌شناسی مراحلی مشابه نقرس مشاهده می‌شود. در رنگ‌آمیزی معمولی به صورت توده‌های بیضی شکل آبی - بنفش می‌باشند.

کریستال‌ها منجر به رسوبات سفیدرنگ گچی شکل شکننده می‌شوند. کریستال‌های منفرد لوزی شکل بوده و انکسار ماضعف مثبت دارند و التهاب خفیفتر از نقرس است.

### تومورهای مفصلی و ضایعات شبہ توموری

#### گانگلیون

کیست کوچک در نزدیکی کپسول مفصلی یا غلاف تاندونی است و شایع‌ترین محل آن مج دست می‌باشد. ضایعه عمدتاً بی‌علامت است. در بروزی ماقروسکوپیک، به صورت ندول سفت یا موج به اندازه نخود (Peasized) هستند. ضایعات ممکن است چند حفره‌ای باشند. مایع درون کیست مشابه مایع سینوویال است اما هیچ ارتباطی با فضای مفصلی ندارد.

در بررسی میکروسکوپیک، پوشش سلولی حقیقی دیده نمی‌شود زیرا آنها از دزنسانس کیستیک بافت همبندی برمی‌خیزند.

#### کیست سینوویال

هرنیاسیون سینوویوم از کپسول مفصلی یا بزرگی شدید یک بورس سبب ایجاد کیست سینوویال می‌شود. کیست بیکر در حفره پوپلیته مثالی از آن می‌باشد.

#### تومور سلول غول‌آسای تنوسینوویال

دارای دو نوع است:

۱. نوع متشر (سینوویوت ویلوندولا ریگمان‌دار)
۲. نوع محدود

## آرتربیت روماتوئید

یافته‌های بافت‌شناسی RA عبارت است از:

- ۱- هیپرپلازی سلول‌های سینوویال
  - ۲- ارتشار التهابی متراکم از سلول CD4<sup>+</sup>T و سلول‌های B، پلاسماسل، ماکروفازها و سلول‌های دندربیتیک
  - ۳- افزایش عروق به دنبال آنزیوژن
  - ۴- وجود نوتروفیل‌ها و تجمعات فیبرین ارگانیزه بر روی سینوویوم
  - ۵- فعالیت استوکلاست‌ها باعث تفویز سینوویوم به استخوان و ایجاد کیست‌های زیر غضروفی شده که به آن پانوس گفته می‌شود. در موارد شدید پانوس تبدیل به بافت فیبروزه می‌شود.
  - ۶- ندول‌های روماتوئید که از نظر بافت‌شناسی شبیه گرانولوم‌های نکروزی هستند. (در بافت زیرجلدی ساعد، آرنج و پشت سر شایعتر)
- پانوس: توده‌ای از بافت سینوویوم ادماتو + سلول‌های التهابی + بافت گرانولاسیون + فیبروبلاست‌ها با رشد روی غضروف مفصلی می‌باشد.

#### نقرس (Goat)

در بررسی بافت‌شناسی و بالینی تظاهرات اصلی نقرس عبارتند از:

- (۱) آرتربیت حاد: با ارتشار نوتروفیل در سینوویوم و مایع سینوویال مشخص می‌شود. کریستال‌های سوائی و بلند مونوسدیم اورات در سیتوپلاسم نوتروفیل دیده می‌شوند.
- (۲) آرتربیت توفوی مزمن: به علت رسوبات مکرر کریستال‌های اورات در طول حملات حاد رخ می‌دهد. اورات باعث کراسته شدن سطح مفصلی می‌شود. سینوویوم به علت التهاب، هیپرپلاستیک، فیبروتیک و ضخیم شده و پانوس را ایجاد می‌کند. پانوس سبب تخریب غضروف زیرین و سپس خوردگی استخوان مجاور غضروف می‌شود. در موارد شدید آنکیلوز فیبرو یا استخوانی رخ می‌دهد.
- (۳) توفووس: مشخصه نقرس است که به علت واکنش التهابی نسبت به اورات ایجاد می‌شود. لفوفیت‌ها، ماقروفاژ و سلول‌های giant جسم فاجعی در اطراف کریستال‌ها به صورت جزایری دیده می‌شوند.
- (۴) نفروپاتی نقرسی: ناشی از رسوب کریستال‌های اورات یا توفووس در بافت بینایینی مدولاری کلیه پاتوبولها

در هر دو نوع ارتضاح شدید ماکروفازهای چند هسته‌ای که حاوی هموسیدرین یا چربی کف آلود هستند، دیده می‌شود.

**۳. لیپوسارکوم پلئوموافیک:** صفحاتی از سلول‌های آنابلاستیک و بدشکل و عجیب غریب همراه با سلول‌های چربی نابالغ (لیپوبلاست) دیده می‌شود. عموماً مهاجم و متاستاتیک است.

### فاشیت ندولار

در گذشته تصور می‌شد که ضایعه واکنشی است اما در حال حاضر با کشف جایجایی کروموزومی MYH7-USP6: 17q12-22؛ نشان داده شده که ضایعه یک تکثیر کلونال اما خود محدود شونده می‌باشد. نوعی تکثیر خودمحدود فیبروبلاست و میوفیبروبلاست است. ضایعه عمدها در سن اعداد بالغین دیده می‌شود که به صورت توده‌ای منفرد با شد لایحه و گاه در دنگ مشخص می‌شود. در ۵۰-۶۵٪ سابقه ترومما وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپیک، ندولی با حدود مشخص به قطر چند سانتی‌متر دیده می‌شود که در درم عمقی، بافت زیرجلدی یا فاشیا قرار می‌گیرد.

در بررسی میکروسکوپیک، ضایعه‌ای با سلولاریتی بالا، حاوی فیبروبلاست‌های چاق (plump)، با ظاهر نابالغ و آرایش تصادفی دیده می‌شود، که در استرومای میگزونید قرار دارند. مشاهده‌ی سیر پلوج تدیمه (zonal) از نقطه‌ی پرسلول و میگزونید تا مناطق فیروزه و سازمان یافته مشخص بیماری است.

سلول‌های اندازه و شکل‌های متفاوت (دوکی تا ستاره‌ای)، با هستک مشخص و میتوز فراوان دارند. (ممکن است با بدخیمی اشتباه شود). لنفوسيت و گلبول‌های قرمز خارج عروقی شایع است اما نوتروفیل غیرمعمول است.

### فیبروماتوزها

گروهی از تکثیرهای فیبروبلاستی با تمایل به رشد ارتشاگی، تهاجم و عود پس از جراحی هستند. توانایی متاستاز ندارند. آنها غالباً در دنگ مشخص بودند و ناتوانی می‌شوند. **فیبروماتوزها** در دو گروه مೂداد (بالسی) قرار می‌گیرند:

۱. **فیبروماتوز سطحی:** از فاشیای سطحی برمنی خیزند. انواع آنها:
  - ✓ فیبروماتوز کف دست (Dupuytren contracture)=پالمار
  - ✓ فیبروماتوز پنیس (Peyronie disease)
  - ✓ فیبروماتوز پلانتار

### تومورهای بافت نرم

بافت نرم، هر بافت غیرایضیومی، بجز استخوان، غضروف، مغز، بافت همانتوپوتیک و لنفوئید می‌باشد. آنها اغلب در اندام تحتانی و به ویژه ران دیده می‌شوند و بروز آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد.

انواع تومورهای بافت نرم:

(۱) **توموهای بافت پلابی:** لیپوم، لیپوسارکوم

(۲) **توموهای بافت فیدرو:** فاشیت ندولار، فیبروماتوز، فیبروسارکوم

(۳) **بافت فیبروهیستیوپیتیک:** فیبروهیستیوپیتوم خوش‌خیم و بدخیم، درماتوفیبروسارکوم پروتوبرنس

(۴) **عضله اسکلتی:** رابنومیوم، رابنومیوسارکوم

(۵) **عضله صاف:** لیومیوم، لیومیوسارکوم

(۶) **اعصاب محیط:** نوروفیبروم، شوانوم، تومورهای بدخیم آنها

(۷) **عزوی:** همانزیوم، لنفانزیوم، همانزیوندولیوم، همانزیوپری‌سایتوم، آنژیوسارکوم

(۸) **متفرقه:** سارکوم سینوویال، سارکوم اپیتلیوئید، گرانولر سل تومور

### لیپوم

تومور خوش‌خیم بافت چربی و شایعترین تومور بافت نرم بالغین است. اغلب منفرد و گاه متعدد هستند. (در ناحیه زیرجلدی پروگزیمال اندام و تنه شایعتر است)

نمای بافت شناسی آن توده‌ای با حدود مشخص متشکل از سلول‌های چربی بالغ می‌باشد.

### لیپوسارکوم

نئوپلاسم بدخیم آدیپوسیت‌ها هستند. در دهه ۵ و ۶ شایعتر رخ می‌دهند و عمدتاً در بافت زده عمقی یا (تروپریتوئن دیده می‌شوند).

انواع لیپوسارکوم‌ها:

۱. **لیپوسارکوم با تمایز فوب:** حاوی سلول‌های چربی و سلول‌های دوکی آنتیپیک پراکنده- همراه با تقویت ناحیه‌ی چربی MDM2

۲. **لیپوسارکوم میگزونید:** ماتریکس خارج سلولی بازوپلیک فراوان میگزونید داشته و عروق منشعب دارند.

انواع یک فازی از الگوی اپی تیالی یا دوکی (شایعتر) به تنهایی تشکیل شده‌اند.

**نکته مهم:** در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی سلول‌های تومورال مارکرهای اپی تیالی مثل آنتی ژن سیتوکراتین (CK) یا EMA (آنتی ژن غشای اپی تیالی) را باز ر می‌کنند که آنها را از سایر انواع سارکوم‌ها تمایز می‌کنند.

در بررسی سیتوژنیک، اغلب سارکوم‌های سینوویال (18;X)t را نشان می‌دهند.

**نکته:** متاستاز به لنف نودهای ناحیه‌ای دیده می‌شود که برخلاف سایر سارکوم‌ها (تمایل به متاستاز خونی) می‌باشد.

### رابدومیوسارکوم

شایع‌ترین سارکوم نسج نرم دوران کودکی و بلوغ است که معمولاً قبل از ۲۰ سال دیده می‌شود و در این سنین نوع رویانی (امبریونال) و آلونوکسالار شایع‌تر است.

در اطفال این تومورها اغلب در سر و گردن یا مجرای ادراری تناسلی که عضله اسکلتی کمی وجود دارد ظاهر می‌شوند. رابدومیوسارکوم نوع پلثومورفیک (۲۰%) در بزرگسالان شایع‌تر است.

در بررسی ماکروскопیک، برخی از انواع امبریونال که در مخاط مثانه و واژن قرار گرفته‌اند، نرم، ژلاتینی و شبیه انگور هستند که **سازگوه بوتريوئید** نامیده می‌شوند. اما در کل عمدتاً به صورت توده‌های ارتشایری با حدود نامشخص دیده می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک، به سه نوع تقسیم می‌شود: رابدومیوسارکوم امبریونال، آلونوکسالار و پلثومورفیک.

در همه انواع، **(ابدومیوبلاست)** وجه تشخیصی است که سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم اوزیتوفیل گرانولار یک طرفه غنی از فیلامان‌های ضخیم و نازک می‌باشد. رابدومیوبلاست‌ها ممکن است گرد یا کشیده باشند. انواع کشیده، سلول تسمه‌ای (Strap) یا بچه قوریاغه (tad) نامیده می‌شوند. گاه در سیتوپلاسم آنها خطوط عرضی با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است، بقیه سلول‌ها در رابدومیوسارکوم بخصوص امبریونال، گرد و کوچک بوده و می‌دانیم که رابدومیوسارکوم به خانواده Malignant small round cell tumors متعلق دارد.

در بررسی ژنتیکی جایجایی کروموزومی (1-13)t یا (2-13)t مشاهده می‌گردد.

**فیبروماتوز عمیق (تومور دسموئید):** شامل تومورهای هستند که در دیواره شکم، عضلات تن و اندامها و داخل شکم (مزانتر و دیواره لگن) دیده می‌شوند و ممکن است منفرد و گاه متعدد باشند. انواع متعدد با سندروم گاردنر (همراه با پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی) همراهی دارد. (همراهی با جهش ژن APC یا  $\beta$ -catenin در فیبروماتوز عمیق)

در ماکروسکوپی ضایعه سفت، با حدود نامشخص و قوام لاستیکی و به رنگ سفید خاکستری می‌باشد.

### یافته‌های میکروسکوپی

آرایش فیبروبلاست‌های آرام و خوش‌خیم به صورت دستجات پهن و طویل از این سو به آن سو به شکل جارو کشیدن (Sweeping Fascicles) در میان بافت کلازن متراکم که ضایعه‌ای شبیه به اسکار ایجاد می‌کند.

### لیومیوسارکوم

عمدتاً در بافت نرم عمقی اندام، خلف صفاق یا منشاً عروق بزرگ (ورید صافن) رخ می‌دهد. در بزرگسالان شایع است.

در بررسی بافت شناسی از سلول‌های دوکی شکل اثوزینوفیل که دارای هسته‌های پررنگ با انتهای باریک هستند (سیگاری شکل) تشکیل شده‌اند و **بلطفاً لیومیوم نکروز و میتوز** شایع است.

پروتئین‌های عضله صاف مانند اکتین، دسمین، کالدسمون به روش ایمونوهیستوشیمی قابل تشخیص است.

### سارکوم سینوویال

برخلاف نام آن از سینویویت منشاً نمی‌گیرند و از سلول‌های مزانشیمی در مجاورت سینوویوم منشاً می‌گیرد (به همین دلیل در مناطق فاقد سینوویوم نیز رخ داده). کمتر از ۱۰٪ آنها داخل مفصلی هستند. اغلب در ۴۰-۲۰ سالگی و در بافت نرم اطراف مفاصل بزرگ **بخصوص زانو** دیده می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپیک، سینوویال سارکوم ممکن است دو فازی (Biphasic) یا یک فازی (Monophasic) باشند.

فرم کلاسیک، دو فازی بوده و از دو جمعیت سلولی (۱) سلول‌های شبیه اپی تیالی مکعبی تا استوانه‌ای با تشکیل عده؛ و (۲) سلول‌های دوکی (spindle) از دستجات کوتاه و چسبنده به هم در اطراف سلول‌های اپی تیالی، تشکیل شده است.

# دستگاه اندوگرین

## فصل هفتم

# دستگاه اندوکرین

**تقسیم بندی:** آدنوم فانکشنال (همراه با تولید هورمون)، نان فانکشنال (بدون تولید هورمون) یا silent (خاموش، تولید هورمون فقط در سطح باقی، اما فقدان تظاهرات بالینی)

آدنومهای هیپوفیز اغلب از یک نوع سلول بوده و حداقل یک هورمون ترشح می‌کنند اما برخی دو نوع هورمون تولید می‌کنند (شایع‌ترین آن ترکیب هورمون رشد و پرولاکتین است).

اغلب آدنومهای غیرعملکردی، ماسکروآدنوم بوده و در مراحل دیرتر تشخیص داده می‌شوند و به دلیل فشار بر روی بافت مجاور، موجب کم کاری هیپوفیز می‌شوند.

**(۱) پرولاکتینوما:**  
شایع‌ترین آدنوم پرکار هیپوفیز است و ممکن است به صورت ماسکرو یا میکروآدنوم باشد.

هر توده‌ای درناحیه بالای زینی (Supra sellar) می‌تواند تأثیر مهاری هیپوتالاموس بر پرولاکتین را مختل سازد و به هیپرپرولاکتینمی و اثر ساقه‌ای (Stalk effect) منجر شود. بنابراین افزایش خفیف پرولاکتین (کمتر از  $200 \mu\text{g/L}$ ) در بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز دال بر نوبلاسم مترشحه پرولاکتین نیست.

**(۲) آدنوم تولیدکننده هورمون رشد (سوماتوتروف):**  
دومین آدنوم عملکردی شایع هستند. آنها عمدتاً ماسکروآدنوم هستند زیرا عمدتاً تظاهرات بالینی افزایش ترشح هورمون رشد ناچیز است. ترشح بیش از حد هورمون رشد منجر به ترشح کبدی فاکتور رشد شبکه انسولین ILGF-1 می‌شود که بیشترین تظاهرات بالینی را ایجاد می‌کند.

آدنوم مترشحه هورمون رشد، پیش از بسته شدن اپی‌فیز منجر به زیگانتیسم و پس از بسته شدن اپی‌فیز منجر به آکرومگالی می‌شود.

**(۳) آدنوم سلول‌های کورتیکوتروف (تولید ACTH):**  
اغلب میکروآدنوم هستند و ممکن است از نظر بالینی بی‌علامت باشند یا منجر به بیماری کوشینگ شوند.

در بررسی میکروسکوپیک، بدليل وجود کربوهیدرات درملکول‌های پیش‌ساز ACTH در رنگ‌آمیزی PAS (پریودیک اسید شیف) مثبت می‌شوند.

سندرم نلسون: ایجاد آدنوم کورتیکوتروف بزرگ و مهاجم به دنبال جراحی غدد آдрنال جهت درمان سندرم کوشینگ.

## غده هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز اکثراً آدنوم هستند و کارسینوم آن بسیار نادر است.  
میکروآدنوم: قطر  $< 1\text{ cm}$  و ماکروآدنوم قطر  $> 1\text{ cm}$   
شایع‌ترین علت پرکاری هیپوفیز: آدنوم هیپوفیز قدامی

## آدنوم هیپوفیز (قدامی)

در باتوئز، جهش در G-protein (پروتئین‌های متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین)، شناخته شده‌ترین اختلال مولکولی در این نوبلاسم است.

### اختلالات ژنتیکی آدنوم هیپوفیز:

- جهش در پروتئین G: شایع‌ترین اختلال ژنی است- جهش GNAS در ۴۰٪ آدنومهای سوماتوتروف و تعداد کمی آدنومهای کورتیکوتروف مشاهده شده، اما در آدنومهای دیگر رخ نمی‌دهد.
- آدنومهای هیپوفیز فامیلیال در زمینه‌ی ارثی: جهش‌های MEN1 AIP , PRKAR1A , CDKN1B
- اختلالات مولکولی مرتبط با رفتار تهاجمی تومور: جهش TP53 ، Cyclin D1 و RAS جهش RB، افزایش بیان RAS در بروسی ماسکروسکوپیک: آدنوم هیپوفیز که اغلب منفرد است ضایعه‌ای نرم و با حدود مشخص می‌باشد. در آدنومهای بزرگتر کانون‌های خونریزی یا نکروز دیده می‌شود و کیاسمای اپتیک و ساختمنهای مجاور را تحت فشار قرار می‌دهد.

در بروسی میکروسکوپیک: آدنوم از صفحات، طناب‌ها یا پایه‌لاهایی متسلک از سلول‌های چند وجهی یک شکل و یک دست (منومورف) تشکیل شده است.

هونومه‌فیسم سلولی و فقدان داریست رتیکولین، آدنوم هیپوفیزی را از پارانشیم غیرنوبلاستیک هیپوفیز قدامی متمایز می‌کند. (مهم)  
سیتوبلاسم سلول‌ها بسته به ماده مترشحه اسیدوفیل، بازویل یا کروموفوب بوده اما در سرتاسر نوبلاسم یک دست است.

آدنومهای با فعالیت میتوزی بالاتر (Ki67 بالا) و موتاسیون P53 آدنوم آتیپیک نامیده می‌شوند که رفتار مهاجم‌تری نشان می‌دهند.

## غده تیروئید

در بررسی میکروسکوپیک: ارتضاح و سیع التهابی مشکل از سلول‌های التهابی تک هسته‌ای لنفوسيت و پلاسماسل همراه با تشکیل مرکز زایگر در پارانشیم تیروئید دیده می‌شود. بافت همبند بینایی نیز افزایش می‌یابد فولیکول‌های تیروئید کوچک و گاه آتروفیک هستند. گاه در بین سلول‌های فولیکولار سلول‌های درشت با سیتوپلاسم فراوان گرانولار اثربخش‌ترین به نام سلول هرتل یا اکسی‌فیل یا اشکنازی (Hurthle cell) دیده می‌شود که نشانه پاسخ متایلاستیک ابی‌تلیوم فولیکولر به آزار مزمن است. (مشخصه سلول‌های هرتل وجود میتوکندری‌های داخل سیتوپلاسمی فراوان است).

### تیروئیدیت تحت حاد گرانولوماتو (De Queraine thyroiditis)

سن شایع ابتلا ۳۰-۵۰ سال بوده، در زنان بیشتر دیده می‌شود. در اکثر بیماران سابقه ابتلا به عفونت تنفسی فوقانی وجود دارد. آغاز بیماری حاد بوده و با درد گردن، تب، بزرگی تیروئید، ESR بالا و لوکوسیتوز مشخص می‌شود. هیبرتیروئیدیسم گذرا بدنیال از هم گیختگی فولیکول‌های تیروئید در برخی افراد دیده می‌شود که با پیشرفت تخریب غده ممکن است هیبوتیروئیدیسم حاصل شود. عمدتاً بیماران طی ۶-۸ هفته به حالت طبیعی برمی‌گردند.

در بررسی ماکروسکوپیک: غده تیروئید سفت بوده و کپسول آن سالم است. و به صورت یکطرفة یا دوطرفه بزرگ می‌شود.

در میکروسکوپیک: تخریب فولیکول‌ها و خروج کلورید منجر به ایجاد واکنش التهابی گرانولومی و تجمع لسلول‌های giant چند هسته‌ای حاوی کلورید می‌شود. با رفع التهاب، بافت فیبروز جایگزین خواهد شد. ارتضاح التهابی در ابتداء نوتروفیل و در ادامه لنفوسيت، پلاسماسل و ماکروفاز است.

### بیماری گریوز

شایعترین علت هایبرتیروئیدی درون زا است.

- تظاهرات سه گانه (تریاد): تیروتوکسیکوز، افتالموباتی ارتضاحی و درموباتی ارتضاحی موضعی (پره‌تیپیال میگزادم)
- عمدتاً سن ۴۰-۲۰ - زنان پسیار شایعتر
- همراهی با ژن‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 و CTLA-4 و تیروزین فسفاتاز (PTPN22) (شیشه هاشیموتو)

### تیروئیدیت تحت حاد لنفوسيتی / تیروئیدیت بدون درد / تیروئیدیت سیلent / تیروئیدیت پس از زایمان

اغلب در زنان میانسال مشاهده می‌شود و احتمالاً اتیولوژی اتوایمیون دارد. زیرا آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروئید در سرم اغلب افراد یافت شده است. بیمار با توده گردنی بدون درد یا علائم هیبرتیروئیدیسم اولیه (ناشی از آسیب بافت تیروئید) مراجعه می‌کند که در ادامه اغلب یوتیروئید می‌شوند.

در صورت ابتلا به این بیماری در دوران بارداری، احتمال عود در بارداری‌های بعدی نیز وجود دارد.

در بررسی میکروسکوپیک: ارتضاح لنفوسيت و مرکز زایگر هایپریلاستیک دیده می‌شود. برخلاف تیروئیدیت هاشیموتو، آتروفی فولیکول و متاپلازی سلول هرتل شایع نیست.

### تیروئیدیت لنفوسيتی مزمن (Hashimoto)

شایعترین علت کم کاری تیروئید در مناطق با سطوح ید کافی است. در بررسی پاتوژن: هاشیموتو، بیماری اتوایمیون است که تابلوی غالب آن، آسیب ابی‌تلیوم تیروئید (thyrocytes) و جایگزینی سلول‌های تک هسته‌ای و فیبروز می‌باشد. احتمالاً حساس شدن Tcell خود واکنش گر نسبت به آنتی ژن‌های تیروئید، حداثه ابتدایی است.

بنابراین در بیماری هاشیموتو، سیتوکسیستی وابسته به سلول TCD8+، آنتی‌تیروئید آنتی‌بادی (برعلیه تیروگلوبولین (Anti TG) و پراکسیداز تیروئیدی (anti TPO) و سیتوکین‌ها (INFγ) دخیل است و در پاتوژن هاشیموتو، یک جزء زیستیکی مهم نیز دخیل است.

از نظر بالیلی بزرگ شدن بدون درد تیروئید همراه با درجاتی از کم کاری تیروئید دیده می‌شود. در زنان ۴۵-۶۵ ساله شایعتر است. برخی موارد در ابتدای یک تیروتوکسیکوز موقتی رخ می‌دهد (هاشی توکسیکوز). بین آلل‌های HLA-DR3 و HLA-DR5 ارتباط ضعیفی با هاشیموتو وجود دارد و چندین ژن غیر HLA مثل ژن‌های کدکننده گیرنده مهاری Tcell (مثل ۴-CTLA) نیز با بیماری اتوایمیون تیروئید ارتباط ضعیف دارند.

در بررسی ماکروسکوپیک: بزرگی متشر و مقارن تیروئید دیده می‌شود و کپسول کاملاً سالم است.

**نکته:** مبتلایان به هاشیموتو در معرض ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دیگر و لنفوم Bcell از نوع Maltoma قرار دارند اما در رابطه با خطر نوپلاسم‌های تیروئیدی مورد اختلاف است. اگرچه برخی معتقدند که می‌تواند مستعد کننده کانسر پاپیلری باشد.

در بورسی مورفولوژی گواتر: دو مرحله هیپرپلاستیک و تحلیل دیده می‌شود.

در مرحله هیپرپلاستیک: در بورسی ماکروسکوپیک بزرگی مقارن و منتشر غده و در بورسی میکروسکوپیک هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های فولیکول رگاه زواید بر جسته‌ای شیوه گریوز دیده می‌شود.

در مرحله تملیل (involution)، بدنبال کاهش تقاضا برای هورمونهای تیروئید یافزايش دریافت یde، غده متسع و پر از کلوئید تشکیل می‌شود که گواتر گولوئید نامیده می‌شود. در بورسی ماکروسکوپیک، تیروئید در برش قهوه‌ای رنگ، پراق و شفاف است و در بورسی میکروسکوپیک، اپی‌تیلیوم پهن و مکعبی می‌شود. کلوئید نیز به میزان فراوان وجود دارد.

### گواتر مولتی‌ندولار

بدنبال ایزوودهای راجعه هیپرپلازی و تحلیل، بزرگی نامنظم تیروئید حاصل می‌شود. تقریباً همه گواترهای ساده طول کشیده به گواتر مولتی‌ندولار تبدیل می‌شوند.

در بورسی ماکروسکوپیک: غده بزرگ، نامتقارن، مولتی‌لوبولار است که گاه بسیار بزرگ می‌شود در برش، ندول‌های نامنظم حاوی مقادیر متغیری از کلوئید ژلاتینی و قهوه‌ای رنگ وجود دارد.

در بورسی میکروسکوپیک: فولیکول‌های حاوی کولوئید با اپی‌تیلیوم پهن همراه با سطاقی از هیپرتروفی و هیپرپلازی اپی‌تیلیوم فولیکولی دیده می‌شود. در ضایعات قدیمیتر، فیروز، خونریزی، کلسیفیکاسیون و تغیرات سیستیک دیده می‌شود.

### نحوی‌لام‌های تیروئید

#### خوش‌خیم: آدنوم

- بدخیم: تمام کارسینومها به جز مدولاری از منشأ سلول‌های فولیکولی تیروئید می‌باشد.
  - کارسینوم پاییلری (بیش از ۸۵٪)
  - کارسینوم فولیکولر (۱۵-۵٪)
  - کارسینوم مدولری (۵٪)
  - کارسینوم آناتیپلاستیک (کمتر از ۵٪)

**نکته:** ندول منفرد تیروئید، تورم قابل لمس و مشخص در تیروئید

- پاتوز: به علت آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH مانند TSI با تقلید عملکرد TSH (تحریک تکثیر سلول‌های پوششی فولیکولی تیروئید و تحریک ساخت و آزادسازی هورمون)

در بورسی میکروسکوپیک: هیپرتروفی و هیپرپلازی منتشر فولیکول‌ها دیده می‌شود. فولیکول‌ها مفروش از اپی‌تیلیوم استواهه‌ای بلند می‌باشند. این سلول‌ها، به صورت فعال کلوئید را جذب می‌کنند که نتیجه آن کم رنگ شدن کلوئید و ایجاد نمای مضرس (Scalloped) در لبه‌های فولیکول است. تجمع لنفوسيت‌ها همراه با ایجاد مرکز زایگر بسیار شایع است.

**نکته:** گاه تشکیل پاپیلا دیده می‌شود اما قادر مرکز فیبروواسکولار است.

غده تیروئید نرم و صاف و با کپسول سالم است و تیروئید به صورت قرینه و منتشر بزرگ می‌شود.

### گواتر

گواتر بزرگی ساده تیروئید است که شایع‌ترین بیماری تیروئید می‌باشد. هیپوتیروئیدیسم زمانی رخ می‌دهد که بزرگی غده نتواند بر اختلال در ساخت هورمون غلبه کند.

هیپرتیروئیدیسم ندرتاً به علت وجود یک ندول پرکار (توکسیک) در گواتر طول کشیده ایجاد می‌شود. به این حالت **plummer** (plummer syndrome) گفته می‌شود و وجه افتراق آن از گریوز فقدان افتالموپاتی ارتشادی و درموپاتی در این بیماری می‌باشد.

تقصیم‌بندی:

- گواتر اندمیک:** کمبود ید
- گواتر اسپورادیک:** در زنان جوان به دلیل افزایش، نیاز به هورمون، مصرف کلسیم فراوان، سبزیجات گروه کلم و براسیکا اختلال آنزیمی ارثی (گواتر دیس هورمونوژنیک) افراد مشخصاً از نظر هورمونی غیرفعال و یوتیروئید می‌باشند. گواتر بیانگر اختلال در تولید هورمون بوده (غلب کمبود ید) و در اثر افزایش جراثی TSH رخ می‌دهد.

کپسول از طریق هزامی لوپکتومی است زیرا تهاجم به کپسول یا عروق خونی در تشخیص کارسینوم فولیکولار بسیار مهم می‌باشد. در آسپیراسیون سوزنی (FNA) یا بیوسپی امکان افتراق آدنوم و کارسینوم وجود ندارد (در این نمونه‌ها فقط تشخیص **نئوپلاسم** فولیکولار داده می‌شود)

## کارسینوم تیروئید

### ۱) کارسینوم پاپیلری

شایع‌ترین بدخیمی تیروئید و شایع‌ترین تومور تیروئید در اطفال است و اکثریت کارسینوم‌های تیروئید مرتبه با پرتوهای یونیزان را نیز شامل می‌شود. متاستاز هم‌تاوzen به ریه در تعداد کمی ممکن است رخ دهد. متاستاز به غدد لنفاوی گردنی شایع است (بیش از ۵۰٪) که البته تأثیری در بد شدن پروگنوز ندارد.

تظاهره: توده تیروئید یا گردنی بدون درد یا تظاهر ابتدایی با متاستاز به گره لنفاوی گردن

#### عوامل مرتبط با بقا:

۱. سن (بالای ۴۰ سال بقاء کمتر)
۲. وجود گسترش خارج تیروئیدی
۳. متاستاز دوردست (Stage ۳ بیماری)

انواع مختلف کارسینوم پاپیلاری به غیر از نوع کلاسیک معمول وجود دارد که شایع‌ترین آن نوع کپسول دار فولیکولی است که بجای پاپیلا، از فولیکول تشکیل شده و سلول‌ها نمای هسته‌ای کانسر پاپیلاری را نشان می‌دهند و قادر تهاجم است.

**موتاپسیون شایع:** موتاپسیون BRAF و بازآرایی RET/PTC

#### ویژگی هیستولوژی:

۱. وجود پاپیلا
۲. خصوصیات هسته‌ای
۳. اجسام ساموما

در بررسی میکروسکوپیک: تشخیص کارسینوم پاپیلر براساس خصوصیات هسته‌ای و نه ساختار پاپیلاری صورت می‌گیرد. مشاهده‌ی تغییرات هسته‌ای حتی در غیاب ساختارهای پاپیلاری، برای تشخیص کافی است.

**نکته:** به دلیل ویژگی‌های خاص هسته‌ای بوسیله FNA (آسپیراسیون سوزنی) قابل تشخیص است.

دو بررسی میکروسکوپیک: توده منفرد یا متعدد، کپسولدار با حدود مشخص یا ارتضاحی با حدود نامشخص است.

است که اکثراً خوش خیم و در کمتر از ۱٪ موارد بدخیم می‌باشد.

احتمال بروز بدخیمی و در موارد زیر بیشتر است:

- ۱- ندول منفرد بیش از ندول‌های متعدد
- ۲- در افراد جوانتر (کمتر از ۲۰ سال) یا بسیار مسن (بالای ۷۰ سال)
- ۳- در مردان
- ۴- سابقه پرتوتابی سر و گردن
- ۵- ندول‌های Cold در اسکن ید رادیواکتیو احتمال بدخیمی بالاتری از ندول Hot دارند.

## آدنوم فولیکولار

شایع‌ترین نئوپلاسم خوش خیم تیروئید است که عمدها به صورت یک توده بدون درد در معاینه و در اسکن رادیواکتیو به صورت ندول سرد نسبت به بافت طبیعی تیروئید مجاور ظاهر می‌شوند.

در پاتوژن آدنوم فولیکولار جهش در مسیر پیام رسانی گیرنده GNAS (TSH-R) و SGP (TSH) نقش مهمی دارد. جهش‌های سوماتیک سبب تولید فراوان و طولانی cAMP و رشد سلوی می‌شوند.

همچنین موتاپسیون‌های نقطه‌ای در خانواده انکوژن RAS در آدنوم فولیکولار و ۵۰٪ کارسینوم فولیکولار تیروئید دیده می‌شود. اغلب قادر عملکرد هستند ولی تعداد کمی هورمون تیروئید تولید می‌کنند (آدنوم توکسیک)

**نکته:** آدنوم‌ها بیش درآمد کارسینوم نیستند.

در بررسی میکروسکوپیک: ضایعه کروی، کپسولدار و منفرد که بافت طبیعی مجاور را فشرده کرده است دیده می‌شود.

یافته مزبور سبب افتراق آدنوم فولیکولار از گوواتر مولتی ندولار می‌شود زیرا در این بیماری ندول یا ندول‌ها قادر کپسول بوده و فشردنی بافت اطراف دیده نمی‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: فولیکول‌های یک شکل حاوی کلولهای دیده می‌شوند که الگوی رشد متفاوت از بافت تیروئید طبیعی مجاور دارد که این مسئله نیز وجه افتراق دیگری با گوواتر مولتی ندولار است که در آن الگوی رشد بافت در گیر و غیر در گیر مشابه است.

گاه تغیرات هرتل سل دیده می‌شود.

**نکته:** آنیبی اندوکرین مثل پلی‌مورفیسم هسته‌ای لوكال، آنیبی و هستک بر جسته گاه دیده می‌شود که نشانه‌ی بدخیمی و کارسینوم نیست.

در واقع افتراق آدنوم فولیکولار از کارسینوم فولیکولار خوب تمایز یافته تنها بر اساس مطالعه بافت شناسی دقیق انسجام

### ۱۳) کارسینوم مدولری

از نوپلاسم‌های نورواندوکرین است که از سلول‌های پارا‌فولیکولار (C Cell) منشاء می‌گیرد و اندازه‌گیری کلسی‌تونین در تشخیص و پیگیری بیماران نقش مهمی دارد اما اغلب هیپو‌کلسیمی دیده نمی‌شود. سلول‌های تومورال علاوه بر کلسی‌تونین گاه CEA (کارسینو امپریونیک آنتی‌ژن)، سوماتواستاتین، ACTH، سروتونین و VIP (تیروئید وازاکتیو روده‌ای) ترشح می‌کنند. ۷۰٪ اسپورادیک و ۳۰٪ خانوادگی در زمینه‌ی سندروم MEN2 با کارسینوم مدولاری خانوادگی (FMTC) رخ می‌دهد که در هر دو موارد موتاسیون ژن RET رخ می‌دهد. در بورسی ماکروسکوپیک: ندول منفرد یا متعدد است. کاتون‌های نکروز و خونریزی عمده‌ای در ضایعات بزرگ‌تر و گاه تهاجم به کپسول تیروئید دیده می‌شود.

**در بورسی میکروسکوپیک:** آشیانه‌ها، تراپکول‌ها یا ساختارهای فولیکولار مفروش از سلول‌های چند‌وجهی تا دوکی دیده می‌شود. **(سلوبات آمیلولئید اکسترا‌سلولار** مشتق از کلسی‌تونین تغییر شکل یافته یک علامت تشخیصی در تومور است.

- در موارد خانوادگی:
۱. چند کاتونی بودن تومور
  ۲. حضور هایپرپلازی سلول‌های C به صورت چند کاتونی در پاراشیم مجاور تومور

### ۱۴) کارسینوم آنالپاستیک

سن ابتلا ۶۵ سالگی است. ضایعه در تمام موارد منجر به مرگ می‌شود. در بورسی ماکروسکوپیک: توده حجیم با رشد سریع با تهاجم به کپسول و ساختارهای گردانی مشاهده می‌شود. **نکته:** در یک چهارم موارد سبقته‌ی کارسینوم خوب تمایز یافته تیروئید (پایپلاری یا فولیکولار) وجود دارد و در یک چهارم موارد تومور پایپلاری یا فولیکولار تمایز یافته همزمان در بافت مجاور دیده می‌شود.

**در بورسی میکروسکوپیک:** نوپلاسم مشکل از سلول‌های پسیار آنالپاستیک به صورت سلول giant، سلول دوکی (نمای سارکوماتو) و ترکیبی از دو نمای مزبور می‌باشد.

### ۱. ویژگی هسته:

✓ هسته با کروماتین ظریف و پراکنده، دارای شفافیت اپتیکی که گاه به آن Orphan Annie eye (به علت ظاهر خالی هسته) یا نمای شیشه مات (ground glass) می‌گویند.

✓ انکلوزیون کاذب هسته‌ای که به علت فرو رفگی سیتوپلاسم دیده می‌شوند.

✓ وجود شکاف هسته‌ای (grooves)

✓ وجود overlapping سلولی

۲. وجود پایپلاهای منشعب شونده پوشیده از یک یا چند لایه سلول مکعبی شکل منظم و یک دست. ساختارهای پایپلاری بخلاف پایپلاهای هیرپلاستیک، دارای ساقه همبندی عروقی هستند.

۳. اغلب کلیسینیکا‌سیون‌های هم مرکز (اجسام پیساموما) در آنها دیده می‌شود. که تقریباً هرگز در کارسینوم فولیکولار و مدولاری دیده نمی‌شود.

۴. اغلب نفوذ سلول‌های توموری به عروق للفاوی دیده می‌شود اما تهاجم به عروق خونی نادر است.

### ۱۵) کارسینوم فولیکولار

در بورسی ماکروسکوپیک: تدول منفرد با حدود مشخص یا ارتراحی دیده می‌شود که در ظاهر به سختی از آدنوم فولیکولار قابل افتراق است.

**نکته:** در نواحی دچار کمبود ید شایعتر است.

متاستاز شایع: RAS و جابجایی PAX8-PPARG تمایل به متاستاز هفونی به ریه، استخوان و کبد دارند.

در بورسی میکروسکوپیک: فولیکول‌های کوچک حاوی کلولئید مفروش از سلول‌های یک شکل مشابه تیروئید طبیعی دیده می‌شوند. ( شبیه آدنوم )

**نکته:** برای افتراق از آدنوم نیازمند برسی دقیق بافت شناسی است و تشخیص با مشاهده تهاجم به کپسول یا تهاجم عروقی مسجل می‌شود.

تشخیص انواع با تهاجم وسیع و درگیری بافت خارج تیروئید آسان است اما موارد با حدود مشخص از آدنوم غیرقابل افتراق است.



## کارسینوم پاراتیروئید

در بررسی میکروسکوپیک: ضایعه با حدود مشخص (شیبه آدنوم) یا ضایعه مهاجم، بزرگ شدن یکی از غدد- توده‌های نامنظم سفیدخاکستری با وزن بیش از ۱۰ گرم.

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های توموری یک شکل شبیه پاراتیروئید طبیعی به صورت **ندولار** یا **ترابیکولار** احاطه شده توسط **کپسول فیبروزه** متراکم. نکته مهم: تشخیص کارسینوم بر اساس مورفولوژی سلول‌ها (سیتوپلوزیک) **نمی‌باشد** و تنها دو معیار قطعی بدخیمی وجود دارد که عبارتند از:

۱. تهاجم به بافت‌های اطراف
۲. متاستاز

## بخش آندوکرین پانکراس

### دیابت

تغییرات ریخت شناسی که بسیاری مرتبط با عوارض سیستمیک دیبرس دیابت می‌باشد، شامل:

### پانکراس:

ضایعات غیر ثابت به صورت یک یا چند مورد از تغییرات زیر:

**کاهش** تعداد و اندازه جزایر (به خصوص نوع یک دیابت)، ارتضاح لکوسیت در جزایر (انسولت) عمدتاً از لنفوسیت T، رسبویات آمیلولئیدی در جزایر در دیابت نوع دو در داخل و اطراف مویرگ‌ها و بین سلول‌ها، در مراحل آخر دیابت جزایر محدود نامشخص همراه با فیبروز.

**نکته:** افزایش تعداد و اندازه جزایر به ویژه در نوزادان غیردیابتی متولد از مادران دیابتی (هایپریلازی جزایر در پاسخ به هایپرگالاسمی مادر)

## غدد پاراتیروئید

در بررسی میکروسکوپیک: در غده سالم، دو گروه سلول دیده می‌شود: بخش اعظم غده از سلول‌های اصلی (Chief cell) تشکیل شده است که دارای سیتوپلasm صورتی کمرنگ تا پر رنگ (بسته به محتوای گلیکوژن) در رنگ‌آمیزی H&E (هماتوكسیلین و آئوزین) و هسته کوچک مرکزی هستند. آنها حاوی گرانول‌های ترشحی هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌باشند.

دسته دیگری از سلول‌ها، **سلول اکسیفیل (oxyphil cell)** هستند که به صورت تکی یا دسته‌ای در پارانشیم پاراتیروئید دیده می‌شوند. آنها کمی از chief cell بزرگ‌تر بوده و سیتوپلasm اسیدوفیل مملو از میتوکندری دارند.

**تغییرات مورفولوژیک** غدد پاراتیروئید در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه عبارتنداز: آدنوم، هایپرپلازی، کارسینوم

### نکات:

- ✓ شایعترین تظاهر هایپرپارای اولیه: هایپر کلسیمی
- ✓ شایعترین علت هایپرکلسیمی بدون علامت بالینی: هایپرپارای اولیه
- ✓ شایعترین علت هایپرکلسیمی دارای علامت در بزرگسالان، کانسر است.

خصوصیات	آدنوم پاراتیروئید	هایپرپلازی پاراتیروئید	ماکروسکوپیک
	ندول نرم قهوه‌ای با حدود مشخص و کپسول دار، محدود به یک غده (منفرد)، ۰-۵ گرم	بدون ترم قهوه‌ای با حدود مشخص و کپسول دار، محدود به بزرگی ۱ یا ۲ غده	بدون ترم قهوه‌ای با حدود مشخص و کپسول دار، محدود به بزرگی ۱ یا ۲ غده
	عدم تا هایپرپلازی chief cell به صورت منتشر یا موتی تدولار دیده می‌شود و کمتر سلول‌ها حاوی سیتوپلasm شفاف فراوان water هستند (به نام clear cell)، عدم مشاهده چربی در استروم، عدم مشاهده چربی در استروم، حاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید طبیعی فشرده در اطراف آدنوم دیدن هسته پانکرومorfیک و بد شکل (آتبی آندوکرین) شانه بدخیمی نیست، ممتاز نادر است.	عدم تا هایپرپلازی chief cell به صورت منتشر یا موتی تدولار دیده می‌شود و کمتر سلول‌ها حاوی سیتوپلasm شفاف فراوان water هستند (به نام clear cell)، عدم مشاهده چربی در استروم، عدم مشاهده چربی در استروم، حاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید طبیعی فشرده در اطراف آدنوم دیدن هسته پانکرومorfیک و بد شکل (آتبی آندوکرین) شانه بدخیمی نیست، ممتاز نادر است.	میکروسکوپیک

### - کلومرولواسکلروز ندوار یا ضایعه- kimmelstein-

**Wilson**: به صورت رسوب توپی شکل لایه لایه در محیط گلومرول ها که PAS مثبت بوده و حاوی سلول های مازنژیال به دام افتاده است.

**نکته:** این ضایعه پاتوگنومونیک (تشخیصی) دیابت است.

### (۲) ضایعات عروق بزرگ کلیه (آترواسکلروز و به خصوص آرتربیولواسکلروز) به عنوان بخشی از عوارض ماکروواسکلار

**(۳) پیلونفریت:** نسبت به افراد غیر دیابتی شایعتر و شدیدتر

**نکته:** یک نوع خاصی پیلونفریت حاد به نام پاپیلیت نکروزان (نکروزان پاپیلای کلیه) در دیابتی ها شایعتر است.

### ◆ عوارض چشمی دیابت:

شامل رتینوپاتی، کاتاراکت (آب مر وايد) و کلوکوم رتینوپاتی دیابتی: شایعترین شکل، توسط اکثر چشم پزشکان برای دیابت تشخیصی در نظر گرفته می شود

#### ضایعات شبکیه شامل:

**۱. رتینوپاتی غیر تکثیری:** خونریزی داخل و جلوی شبکیه، اگزودای شبکیه، میکروآنوریسم، اتساع وریدها، ادم و مهمتر میکروآنژیوپاتی (ضخیم شدن غشای پایه مویرگ ها)

**۲. رتینوپاتی تکثیری:** ایجاد عروق جدید همراه با فیبروز در شبکیه که عامل عوارض جدی به خصوص نایینایی است. گاه خونریزی ویتره (زجاجیه) و دکلمان شبکیه

**◆ نوروپاتی دیابتی:**  
درگیری اعصاب محیطی و مرکزی

### ثوابت اندوگرین پانکراس (Pan NETs)

#### ◆ انسولینوما:

شایعترین ثوابت اندوگرین پانکراس است و ۹۰٪ آنها خوش خیمند. تریاد بالینی آن:

۱. حملات هیپوگلیسمی (قند خون کمتر از ۵۰ mg/dL)

۲. حملات همراه با تظاهرات CNS (شامل گیجی، از دست رفتن هوشیاری)

۳. حملات بدنیال ناشتا ماندن یا ورزش که با خوردن غذا یا دریافت وریدی گلوکز فوراً اصلاح می شود.

عدهتا در هر مکانی در داخل پانکراس یافته می شوند و منفرد هستند.

**در برسی ماقروسوسکوپیک:** ندول کوچک (قطر کمتر از ۲ cm) کپسول دار، رنگ پریده تا قرمز - قهوه ای دیده می شوند. و اغلب محدود به پانکراس است.

#### ◆ بیماری عروق بزرگ دیابتی (ماکروواسکولار):

**(۱) شاه علامت:** تسريع آترواسکلروز (در آئورت و شریان های بزرگ و متوسط، شبیه افراد غیر دیابتی، به جز شدت بیشتر و شروع در سن کمتر)

**عاضده:** انفارکتوس میوکارد و گانگرن اندام تحتانی

**(۲) آرتربیولواسکلروز هیالن:** ضایعه عروقی همراه با هایپرتلشن، اختصاصی دیابت نیست، در افراد مسن و بدون دیابت و فشارخون هم دیده می شود، در مقایسه با غیر دیابتی ها شدیدتر و شایعتر است.

**مورفولوژی:** افزایش ضخامت آمورف (بی شکل) و هیالن دیواره ای آرتربیول ها که موجب تنگی مجاری عروق می شود (رنگ آمیزی PAS بهتر دیده می شود)

#### ◆ میکروآنژیوپاتی دیابتی:

ثابت ترین ویژگی مورفولوژی در دیابت افزایش ضخامت ملتشر غشای پایه است که عمدتا در مویرگ ها (پوست، عضله اسکلتی، شبکیه، گلومرول کلیه) یا غشای پایه غیر عروقی (توبول های کلیه، کپسول بومن، اعصاب محیطی) رخ می دهد.

مورفولوژی در میکروسکوب نوری و الکترونی: غشای پایه (که اندوتیال عروق یا اپیتلیوم پوشانده را از بافت اطراف جدا می کند) به شدت ضخیم شده که ناشی از لایه های متعدد مرکز ماده هیالن عمدتا از کلاژن تیپ ۴ است (در رنگ آمیزی PAS مشخص است)

**نکته:** میکروآنژیوپاتی زمینه ساز نفوپاتی دیابتی، رتینوپاتی و برخی نوروپاتی هاست.

#### ◆ نفوپاتی دیابتی:

**(۱) ضایعات گلومرولی به صورت زیر:**

- افزایش ضخامت غشای پایه مویرگ ها: اولین تغییرات (در میکروسکوب الکترونی در چند سال اول دیابت بدون تغییر در عملکرد کلیه، قابل مشاهده است)

- اسکلروز ملتشر مازنژیال: افزایش ماتریکس مازنژیال + تکثیر سلول های مازنژیال + افزایش ضخامت غشای پایه (در موارد شدید عامل سندروم نفووتیک است)

**نکته:** اختصاصی دیابت نیست و همراه با افزایش سن و هایپرتلشن هم دیده می شود.

در نمای میکروسکوپی در سندروم کوشینگ، صرفنظر از علت، هیپوفیز تغییراتی نشان می‌دهد که شایعترین آن تغییر هیالن - کروک (crooke hyaline change) (ناشی از سطح بالای گلوكورتیکوتیدها می‌باشد. در این حالت نمای گرانولار بازووفیلی سیتوپلاسم سلول‌های مولد ACTH کاهاش یافته و تجمع رشته‌های حد واسط کرایین به صورت ماده بازوفیل کمرنگ و یکنواخت دیده می‌شود.

#### ◆ سندروم کوشینگ ایاتروژنیک:

دریافت گلوکوکورتیکوتید سبب مهار ACTH و بدنال آن آتروفی دو طرفه کورتکس در ناحیه فاسیکولا‌تا و ریکولا‌ریس رخ می‌دهد. ناحیه گلومرولوزا طبیعی است زیرا مستقل از ACTH عمل می‌کند.

#### ◆ سندروم کوشینگ واپسته به ACTH (بیماری)

کوشینگ هیپوفیزی یا ترشح نابجا توسط نتوپلاسم‌های دیگر (شايعترین آن small cell ریه):

مورفولوژی به صورت هایپرپلازی منتشر:

هر دو غده آدرنال به صورت خفیف تا واضح بزرگ شده (وزن  $>30\text{ gr}$ ) کورتکس آدرنال به طور منتشر ضخیم و به درجه‌اتی ندولار می‌شود. رنگ زرد رعد ناشی از وجود سلول‌های غنی از چربی است. (به صورت سلول‌های واکوئل دار)

#### ◆ آدنوم آدرنوكورتیکال:

از تومورهای خوش خیم اولیه کورتکس آدرنال هستند.

در بررسی ماقروسکوپیک: توده زرد رنگ با کپسول نازک یا کامل و وزن کمتر از  $30\text{ gm}$  مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیک: مورفولوژی مشابه سلول‌های ناحیه فاسیکولا‌تا است. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

#### ◆ کارسینوم آدرنوكورتیکال:

بزرگتر از آدنوم بوده و فاقد کپسول و دارای وزن بیش از  $3000-2000\text{ gr}$  هستند و همه خصوصیات آنپلاستیک بدینه می‌باشند. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

#### ◆ هایپرپلازی اولیه کورتکس آدرنال: جایگزین شدن کامل

قشر آدرنال توسط میکروندول (1-3mm) یا ماکروندول (-3cm).

میکروندول‌ها حاوی پیگمان تیره لیپوفوشن می‌باشند.

در بررسی میکروسکوپیک: تومورهای خوش خیم شبیه چزایر غول آسا (giant islet) بنظر می‌رسند که مشکل از طناب‌های منظم از سلول‌های یکدست می‌باشد که وضعیت قرارگیری آنها نسبت به عروق حفظ شده است.

در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، انسولین در سلول‌های تومورال مشخص می‌شود.

بدینه می‌بر اساس تهاجم موضعی یا متاستاز است.

**نکته:** رسوب آهیلوبئید از مشخصه‌ی بسیاری از انسولینوماهاست.

#### ◆ گاسترینوما (Zollinger and Ellison syndrome)

آنها علاوه بر پانکراس، در بافت نرم اطراف پانکراس و دئونوم (مثلث گاسترینوما) دیده می‌شوند. گاسترین منجر به افزایش ترشح اسید معده و رخم پیتیک متعدد و مقاوم به درمان در معده و دئونوم و حتی ژنتوم می‌شود. ۵۰٪ بیماران مبتلا به اسهال می‌باشند که ممکن است اولین علامت مراجعه آنها به پزشک باشد.

بیش از ۵۰٪ گاسترینوماها در هنگام تشخیص تهاجم موافق یا متاستاز داده‌اند.

۲۵٪ گاسترینوماها در همراهی با سندروم MEN-1 دیده می‌شود که اغلب چند کاتونی هستند در حالیکه گاسترینومای اسپورادیک معمولاً منفرد است.

در بررسی میکروسکوپیک: مشابه انسولینوما است، پندرت آنپلازی شدید دیده می‌شود.

## آدرنال

#### ◆ سندروم کوشینگ (هایپرکورتیزولیسم)

شايعترین علت آن تجویز گلوکوکورتیکوتید آدنوم (ایاتروژنیک) است.

همچنین شایعترین علت آدنوم آن، میکروآدنوم هیپوفیزی مولد ACTH (بیماری کوشینگ) است.

سایر علل درون‌زاد: ترشح ACTH نابجا توسط نتوپلاسم غیرهیپوفیزی-بیماری اولیه کورتکس آدرنال (آدنوم - کارسینوم - هایپرپلازی)

۲) کارسینوم کورتکس آدرنال: نادرند و در هر سنی از جمله کودکی دیده می‌شوند. دو علت ارثی آن عبارتند از:

Li - Fraumeni Syndrome .۱

Beck with - wiedemann syndrome .۲

در برورسی ماکروسکوپیک: خایایات بزرگ و مهاجم بوده و حدود نامشخص و رنگ‌های متعدد دارند. کانون‌های نکروز، فونزیزی و تغییرات کیستیک نیز دیده می‌شود.

در برورسی میکروسکوپیک: سلول‌های خوب تمایز یافته تا پلئومورفیک و عجیب ممکن است دیده شوند که افتراق آنها از آدنوم و یا کارسینوم متاستاتیک تمایز نیافته را دشوار می‌کند.

آنها تمایل زیادی برای تهاجم به ورید آدرنال، ورید اجوف و لنفاتیک‌ها دارند.

**نکته:** کارسینوم‌های متاستاتیک به قشر آدرنال بسیار شایع‌تر از کارسینوم اولیه می‌باشند.

### سندرم‌های آدرنوژنیتال

#### ◆ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال:

مشخصه آن نقص ارثی در تولید استروئیدها، بخصوص کورتیزول است. توارث اتوزوم مغلوب دارد و شایع‌ترین نقص آنزیمی آن کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز ناشی از جهش در زن CYP21B است که کاهش تولید کورتیزول منجر به افزایش ترشح ACTH و در نتیجه هیپرپلازی آدرنال، افزایش تولید آندروژن‌ها و استروئیدهای پیش‌ساز کورتیزول می‌شود.

در برورسی ماکروسکوپی: در همه موارد هیپرپلازی دو طرفه ناشی از افزایش ACTH می‌شود و گاه وزن این عدد به ۱۰-۱۵ برابر می‌رسد. کورتکس آدرنال ضخیم و ندولار بوده و قهوه‌ای رنگ می‌باشد که علت آن گفلیه لبید است.

در برورسی میکروسکوپی: در کورتکس، سلول‌های متراکم، اتوژنوفیلیک، تهی از لبید، مخلوط با سلول‌های شفاف حاوی چربی دیده می‌شوند.

### هایپرآلدوسترونیسم

#### ۱) اولیه:

- آدنوم مترشحه آلدوسترون (conn syndrome): عامل ۳۵% موارد هایپرآلدوسترونیسم اولیه است که به آن سندرم کان (conn) می‌گویند. عمدتاً در سنین میانسالی دیده می‌شود و در زنان شایع‌تر است. در برورسی ماکروسکوپیک: آدنوم‌ها اغلب منفرد، کوچک و کپسول دار و با حدود مشخص هستند. و سطح برش زرد رنگ است. برخلاف آدنوم کورتیکال همراه با سندرم کوشینگ، آدنوم‌های همراه با هایپرآلدوسترونیسم سبب مهار ترشح ACTH نمی‌شوند. بنابراین در کورتکس همان طرف و طرف مقابل آتروفی دیده نمی‌شود.

در برورسی میکروسکوپیک: سلول‌های کورتیکال انباسته از چربی دیده می‌شوند که بیشتر شبیه سلول‌های فاسیکولاتا هستند تا سلول‌های گلومرولوزا (مولteplicious aldosterone). سلول‌ها عمدتاً یک شکل و هم اندازه هستند و گاه پلئومورفیسم هسته‌ای یا سلولی مختصر دیده می‌شود. از مشخصه conn syndrome وجود انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی اتوژنوفیلی و لایه لایه است که انسام اسپریونولاكتون (spironolactone bodies) نامیده می‌شوند که عمدتاً بعد از درمان با داروی ضدفسار خون اسپریونولاكتون (که درمان انتخابی هایپرآلدوسترونیسم اولیه است) ایجاد می‌شوند.

- هایپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک دو طرفه: شایع‌ترین علت هایپرآلدوسترونیسم اولیه است (۶۰%) و مشخصه‌ی آن هایپرپلازی ندولار دو طرفه آدرنال می‌باشد.

#### ۲) ثانویه:

ناشی از افزایش رنین و فعال شدن سیستم رنین، آنژیوتانسین

### نپیلاسم‌های قشر آدرنال

- آدنوم کورتکس آدرنال: تومور کوچک (1-2cm)، کپسولدار، رنگ زرد تا زرد قهوه‌ای (به علت لبید)

میکروسکوپی: شبیه سلول‌های طبیعی قشر آدرنال

- نکته: شبیه دیگر نپیلاسم‌های اندوکرین پلئومورفیسم سلولی و هسته‌ای دیده می‌شود که معیار بدخیمی قسم باشد.

## نوروپلاستوم

### شایع‌ترین تومور توپر (solid) اکستراکرaniel کودکان

است. شایع‌ترین سن آنها ۵ سال اول زندگی و شایع‌ترین مکان آنها در شکم، عمدتاً در مدولای آدرنال یا گانگلیون سمپاتیک رتروپریتوئن است. اما ممکن است در هر جایی دیده شوند.

## MEN

### (Multiple Endocrine neoplasia syndrome)

گروهی از بیماری‌های ارثی شامل ضایعات تکثیری (هیپرپلازی، آدنوم، کارسینوم) در ارگان‌های اندوکرین می‌باشند.

**خصوصیات آنها عبارتند از:**

۱. در سنین پایین‌تری از انواع اسپورادیک رخ می‌دهند.
۲. در ارگان‌های اندوکرین متعدد همزمان و غیرهمزمان دیده می‌شوند.
۳. حتی در یک عضو، چند کانوئی هستند.
۴. عمدتاً هیپرپلازی بدون علامت زودتر رخ می‌دهد.
۵. تهاجم ترند و احتمال عود بیشتر است.

### أنواع MEN:

**I:** PPP (پاراتیروئید (هایپرپلازی یا آدنوم)، هیپوفیز (آدنوم)، پانکراس (کاسترینوم یا انسولینوم))

**II<sub>a</sub>:** کارسینوم مدولاری تیروئید، هیپرپلازی یا آدنوم پاراتیروئید، فتوکروموزیتوم آدرنال (اختصار: TAP (تیروئید، آدرنال، پاراتیروئید))

**II<sub>b</sub> یا III:** کارسینوم مدولاری تیروئید، فتوکرموزیتوم و نورووم مخاطی، تیپ مارفانوئید. (TA: تیروئید، آدرنال)

## فتوكروموزیتوما

شایع‌ترین و اصلی‌ترین نبیولاسم مدولای آدرنال فتوکرموزیتوما است. اهمیت آنها به علت ایجاد نوعی هیبرتانسیون است که با جراحی بهبود می‌یابد. آنها معمولاً با قانون (rule of 10) تفسیر می‌شوند:

✓ ۱۰٪ بدخیم

✓ ۱۰٪ دوطرفه (در موارد سندروم‌های فامیلیال تا ۵۰٪ دوطرفه می‌باشند)

✓ ۱۰٪ اکسترا‌آدرنال: (مثلاً در جسم کاروتید، اجسام زوکر - کندل که در این حالت به آنها پاراگانگلیوم گفته می‌شود).

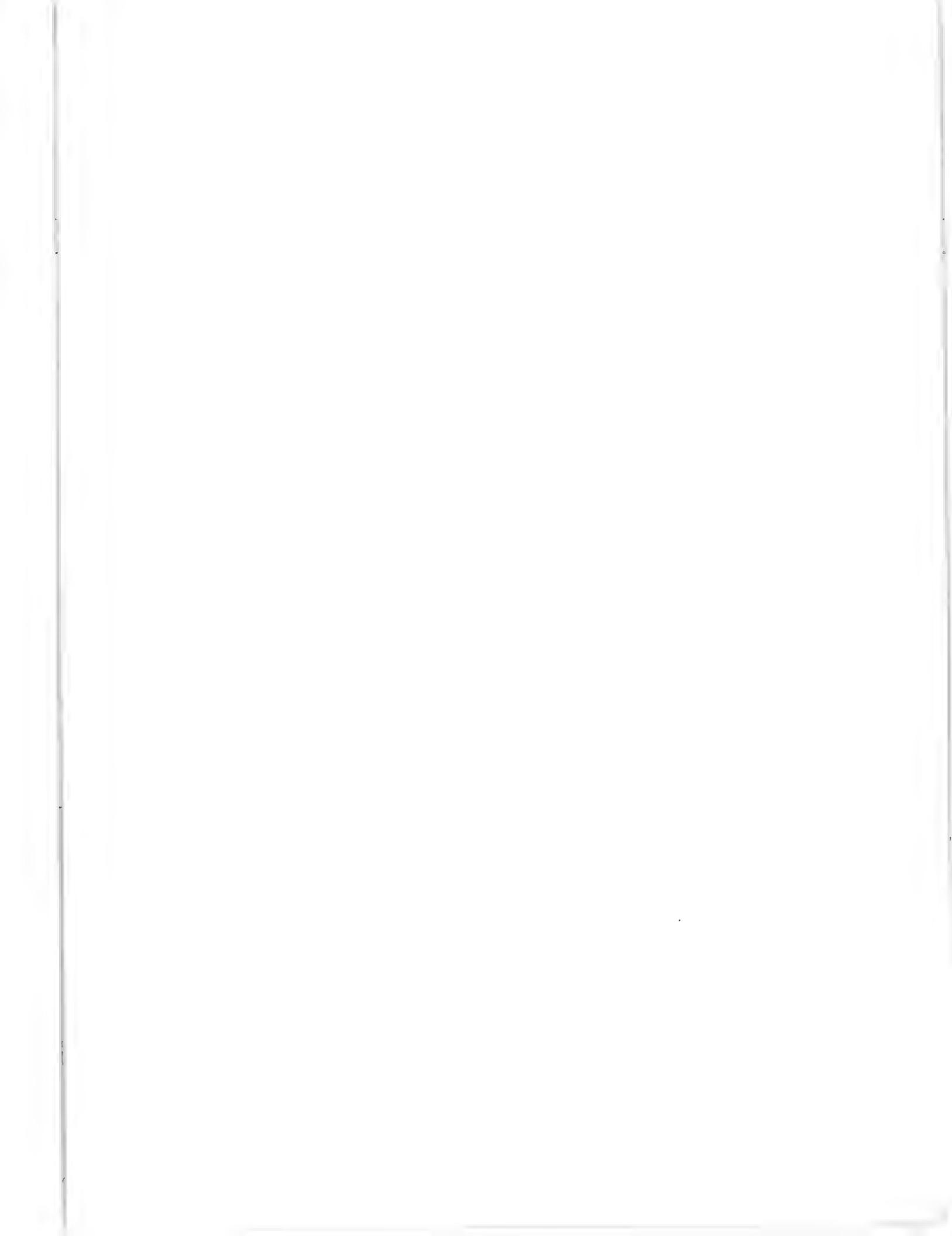
✓ ۱۰٪ همراهی با سندروم‌های فامیلیال: مثل MEN-2A و MEN-2B، نوروفیروماتوز، بیماری فون هیبل لینداو، سندروم استورج - ویر.

✓ ۱۰٪ فاقد هایپرتنشن

☞ نکته: بافت تازه تومور در مجاورت دی کرومات پتابسیم (L<sup>G</sup> چهوهای - سلیاه می‌گیرد که واکنش گومنافین می‌گویند (سلول‌های مترشحه آلدوسترون را سلول‌های کرومافین می‌گویند).

در بررسی میکروسکوپیک: سلول‌های کرومافین چند ضلعی تا دوکی شکل و سلول‌های حمایت‌کننده آنها (Sustentaculur cell) به صورت آشیانه‌هایی دیده می‌شوند که توسط شبکه عروقی غنی احاطه شده‌اند که به این آشیانه‌ها Zell ballen گفته می‌شود. سلول‌های تومورال سیتوبلاستم فراوان گرانولولا (حاوی کاتکول آمین) دارند که در رنگ آمیزی نقره مشخص‌تر می‌شود. هسته سلول‌ها بسیار پلئومورفیک هستند.

☞ نکته مهم: اینکه مشاهده پلئومورفیسم هسته‌ای، تهاجم عروقی و تهاجم به کپسول هیچکدام معیار بدخیمی نبوده و در برخی از ضایعات خوش‌خیم نیز دیده می‌شود. تشخیص بدخیمی مלהصرنا با متناسباز به عدد لنفاوی منطقه‌ای یا مناطق دوردست (کبد، ریه و استخوان و...) مطرح می‌شود.



دستگاه گوارش

و حفره دهان

فصل هشتم

# دستگاه گوارش و حفره دهان

**بررسی مورفولوژی اریتروپلاکی و لکوبلاکی:**  
هایپرکراتوز، اپیتیلوم مخاطی ضخیم (آکانتوز)، به صورت منظم تا دیسپلазی واضح (پلنومورفیسم هسته‌ای و سلولی و فقدان بلوغ طبیعی)، گاه ادغام با کارسینوم درجا شدیدترین تغییرات دیسپلازی در اریتروپلاکی دیده می‌شود. در موارد افزایش دیسپلازی، ارتضاح التهابی شامل لنفوسيت و ماکروفاژ در زیر ضایعه وجود دارد.

## کارسینوم سطح‌گشی (SCC) حفره دهان

شایع‌ترین بدخیمی حفره دهانی بوده و عمدتاً در افراد مسن دیده می‌شود.

- اغلب با بقای طولانی کمتر همراه است (به دلیل تشخیص در مراحل پیشرفته‌تر)
- تومورهای اولیه متعدد (همزمان یا غیرهمزمان) شایع هستند (Field Cancerization)
- پاتوتئن: دو گروه:
  - ۱. مواجهه با کارسینوژن (الکل و تباکو به خصوص جویدنی)
  - ۲. مرتبط با HPV پرخطر (عمدتاً HPV16): اغلب در گیری روزه یا قاعده زبان، جهش مولکولار کمتر، اغلب با بیان بیش از حد P16

**نکته:** تومورهای مرتبط با HPV پروگنوز بهتری نسبت به تومورهای HPV منفی دارند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات اولیه شبیه لوکوبلاکی (پلاک برجسته، سفت و مروارید مانند یا افزایش ضخامت مخاطی خشن و نامنظم) بوده و سپس به صورت ضایعه بزرگ زخمی و برجسته با حدود سفت و نامنظم دیده می‌شود.  
شایع‌ترین محل‌ها: سطح ونترال زبان، لب تحتانی، کام نرم و لته.

**در بررسی میکروسکوپی:** SCC با تمايز متوسط تا خوب (از ثنوبلاسم‌های کراتینیزه خوب تمايز یافته) تا اشکال آنپلاستیک و گاهًا سارکوماتوئید دیده می‌شود.  
شایع‌ترین محل متاباستاز گره‌های لنفاوی گردندی است.

## عفونت هریس

عمدتاً HSV-1، عامل استوماتیت هریسی، کراتوکوزنکتیویت و ازووفاژیت و HSV-2 عامل هریس تناسلی (اوربرا و آنورکتال) می‌باشد.

در بررسی بافت‌شناسی، وزیکول‌ها به صورت کانون‌های ایترنا اپی‌تلیالی، ادم بین سلولی و درون سلولی مشخص می‌شوند. سلول‌های آلوده، انکلوزیون‌های ویروسی اسیدوفیل داخل هسته‌ای (اجساد گودای تیپ A) را نشان می‌دهند که گاه چند سلول درهم ادغام شده و پلی‌کاریون چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند.

با تست Tzanck، می‌توان در گستره‌های مایع تاولی به جستجوی سلول‌های حاوی انکلوزیون پرداخت.

## لکوبلاکی

لکه یا پلاک سفید رنگ مخاطی با حدود مشخص است که به علت افزایش ضخامت اپیتیلوم یا هایپرکراتوز ایجاد می‌شود.  
براساس تعریف WHO، این پلاک تراشیده نمی‌شود و برای ضایعات سفید رنگ دیگر مثل کاندیدیاز یا لیکن پلان استفاده نمی‌شود و فقدان هر گونه عامل شناخته شده است.

۵ تا ۲۵ درصد از موارد لکوبلاکی دارای دیسپلازی هستند و ممکن است به سمت SCC بروند. بنابراین باید تمام لکوبلاکی‌ها پیش بدهیم در نظر گرفته شده و بیوپسی انجام شود.  
مبحث لکوبلاکی مویی از راینر ۲۰۱۸ حذف شده است.

## اریتروپلاکی

ضایعاتی با حدود نامشخص، قرمز رنگ با سطح گرانولار (مخملی) که مسطح یا برجسته بوده و همواره دیسپلازی شدید اپی‌تلیومی را نشان می‌دهند.

اریتروپلاکی با خطر بیشتری برای تبدیل شدن به بدخیمی همراه است (نسبت به لکوبلاکی) (بیش از ۵۰٪ بدخیم می‌شوند)  
شایع‌ترین عامل خطر برای لکوبلاکی و اریتروپلاکی، مصرف تباکو است.



**نکته:** میان تومورهایی که غالباً اپیتلیال یا غالباً مزانشیمی باشند، تفاوتی در رفتار بیولوژیک وجود ندارد.

**نکته:** درجهٔ تمایز که با درجهٔ نسبی کراتینیزاسیون تعیین می‌شود الزام با رفتار بیولوژیک مرتبط نمی‌باشد.

### ◆ تومور وارتین = سیستادنولنفوم (پلپلری سیستادنوما لنقوماتوزوم):

فقط در غده پاروتید دیده می‌شود. در ۵۰٪ موارد سابقه رادیوتراپی در بیمار وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپی، توده‌ای گرد تا بیضی کوچک و کپسول دار دارای شکاف‌ها یا کیست‌هایی در زمینه دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های اپیتلیال دو لایه مفروش‌کننده شکاف‌ها و کیست‌ها بوده و در استرومای زیر آن تجمعات لنفوئید با تشکیل مرکز زایگر دیده می‌شود.

مبحث تومور وارتین در رابینز ۲۰۱۸ حذف شده است جهت اهمیت مطالب در سال‌های گذشته در کتاب حفظ شده است.

### ◆ کارسینوم موکواپیدرموئید:

شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه غده بیزاقی است و عمدتاً پاروتید را درگیر می‌کند. در سایر غدد به ویژه غدد بیزاقی فرعی هم شایع است. مورفولوژی: ترکیب سلول‌های سنتگفرشی، متراض موکوس و سلول‌های بینایینی به صورت طناب، صفحات یا کیست است. تومور با حدود مشخص اما فاقد کپسول است.

## اختلالات مری

### ازوفازیت

#### ۱) ازو فازیت عفونی: باکتری، قارچ و ویروس

- **قاچی:** شایع‌ترین آن کاندیدا است  
مورفولوژی: غشای کاذب سفید - خاکستری مشکل از هایفای قارچی متراکم در هم بافته شده و سلول‌های التهابی که مخاط مری را می‌پوشاند

- **ویدوسلی:** نمای اندوسکوپی مشخص CMV: ضایعه زخمی Punched out هسته‌ای و سیتوپلاسمی در اپیتلیوم، اندولیوم مویرگ و سلول‌های استروما.

### پیماری‌های غده بیزاقی

#### تومورهای غده بیزاقی

شایع‌ترین محل درگیری، غده پاروتید (۶۵ تا ۸۰٪ تومورها) و سپس تحت فکی و زیر زبانی و غدد بیزاقی فرعی است. ۱۵ تا ۳۰٪ از تومورهای پاروتید بدخیم هستند، در حالی که ۷۰ تا ۹۰٪ تومورهای ساب لینگوال، بدخیم هستند. بدخیم بودن تومور غده بیزاقی با اندازه غدد نسبت معکوس دارد.

#### آدنوم پلئومورفیک: (Benign mixed tumor)

شایع‌ترین تومور خوش خیم غده بیزاقی است. تومور شامل ضایعه‌ای کپسول دار با حدود مشخص و رشد آهسته بدون درد و متحرک است که در غده پاروتید شایع بوده، موجب تورم بدون درد در زاویه فکی می‌شود. توموری خوش خیم به صورت مخلوطی از عناصر با تمایز اپیتلیال و مزانشیمی است.

کارسینومی که از آدنوم پلئومورفیک ایجاد می‌شود به نام Carcinoma ex mixed tumor malignant pleomorphic adenoma تمايز یافته است و از مهاجم‌ترین نشوپلاسم‌های بدخیم محسوب می‌شود.

**ماکروسکوپی:** توده گرد با حدود کاملاً مشخص، اغلب کپسول دار، سطح برش سفید - خاکستری حاوی مناطق شفاف آبی کمرنگ (میگزوئید و کندروئید) می‌باشد.

#### بررسی میکروسکوپی: مشخصه آدنوم پلئومورفیک، هتروآن بودن آن است، تومور از دو هم تشكیل شده است:

۱. **جه، اپیتلیال،** مشکل از سلول‌های داکتال ( McGranis ) یا میوپلیتلیال مکعبی تا دوکی می‌باشد که تشکیل آسینی، توپول، ترابکولا و صفحه (sheet) می‌دهد.

۲. **هز مزانشیمی یا هز استرومایی** که معمولاً بافت میگزوئید سست، حاوی جزایر کندروئید و ندرتاً استخوانی می‌باشد.



(۴) ازوفاژیت ریفلکسی:

در بروز بافت شناسی ازوفاژیت ناشی از ریفلکس (GERD)، سه فضوهای دیده می‌شود (۵۵م).

۱. ارتشاج ائوزینوفیل در مخاط با یا بدون نوتروفیل (نوتروفیل نشانه‌ی آسیب شدیدتر است)

۲. هیرپلازی لایه بازال (بیش از ۲۰٪ ضخامت پوشش سطحی اپیتلیال)

۳. طویل شدن پایپلاهای لامیناپروپریا

عارض مهم: ایجاد مری بارت که پیش‌ساز آندوکراسینوم مری است.

نمای آندوسکوپی: پرخونی یا قرمزی مخاط

نکته: شدت علائم با درجه‌ی آسیب بافتی ارتباط ندارد.

## مری بارت

جایگزینی مخاط طبیعی سنگفرشی دیستال مری با اپیتلیوم استوانه‌ای متاپلاستیک روده‌ای حاوی سلول کابلت (متاپلازی روده‌ای) می‌باشد.

در بروزی اندوسکوپیک: مری بارت به صورت زبانه‌ها یا لکه‌های قرمز مخلع در بین مخاط سنگفرشی صاف و رنگ پریده مری و مخاط بر جسته و قهقهه‌ای معده دیده می‌شود.

لازم‌های تشخیص بارت: نمای اندوسکوپی + اثبات بافت شناسی

خصوصیت مری بارت و مشخصه‌ی متاپلازی روده‌ای مشاهده سلول‌های کابلت است که جایگزین بافت سنگفرشی می‌شوند و به صورت سلول‌های حاوی واکوئل واضح موسینی در سیتوپلاسم دیده می‌شوند.

بیشترین اهمیت بالینی مری بارت، خطر ایجاد آندوکارسینوم مری است (مری بارت  $\leftarrow$  دیسپلازی  $\leftarrow$  آندوکارسینوم دیسپلازی مری یک خایه پیش تهاجمی که در حدود ۱٪ افراد دارای مری بارت رخ می‌دهد و خطر آندوکارسینوم مری افزایش می‌یابد.

رسک فاکتورهای SCC: تباکو- الکل-فسفر- مواد سوزاننده- آشالازی- ستردم پلامر ویلسون- نوشیدنی داغ- رادیاسیون قبلی. برخلاف آندوکارسینوم‌ها که معمولاً در دیستال مری ایجاد می‌شوند، ۵۰٪ از موارد SCC در یک سوم میانی مری روی می‌دهند. شروع SCC به صورت دیسپلازی سنگفرشی *insitu* است. تومورهای علامت‌دار در زمان تشخیص به دیواره مری تهاجم کرده‌اند. ندول‌های توموری داخل چناری به دلیل شبکه لنفاوی زیر مخاطی غنی رخ می‌دهند.

در بروزی میکروسکوپی: خصوصیات SCC مشابه دیگر ارگان‌ها را دارد (اکثراً با تمایز خوب تا متوسط)

## ◆ آندوکارسینوم مری

معمول‌بیش‌ساز آن مری بارت و GERD طول کشیده است و شدت دیسپلازی مهم‌ترین محیا پیشرفت به سمت بدفیمی است. بنابراین احتمال بدخیمی در دیسپلازی شدید (با گردید بالا) بیش از دیسپلازی خفیف است.

طبق بروزی‌های مولکولار: پیشرفت مری بارت به آندوکارسینوم طی دوره‌ی طولانی از طریق تغییرات اکتسابی گام به گام ژنتیکی و اپی ژنتیکی روي می‌دهد.

در بروزی ماگروسکوپی: در خایه زودرس لکه‌ی صاف یا برجسته‌ی مخاطی و در خایعات مزمون تر توده‌ی بزرگ اگزوفیتیک، رخمی و تهاجمی مشاهده می‌شود.

در بروزی میکروسکوپی: معمولاً مری بارت (متاپلازی روده‌ای) در مجاورت تومور دیده می‌شود. ساختمان‌های شددی مفروش از اپیتلیوم موسینوس (متدرشع موسین) دیده می‌شود.

**مورفولوژی:** اروزیون سطحی و کم عمق تا زخم‌های عمیق.

تفاوت زخم‌های استرسی با زخم پیتیک:

گرد، حدود مشخص، کمتر از 1 cm، قاعده سیاه - قهوه‌ای، اغلب در هر جای معده و متعدد، مخاط مجاور طبیعی، فقدان اسکار و ضخیم شدگی عروق خونی که در زخم پیتیک مزمن رخ می‌دهد.

### گاستریت مزمن

التهاب مزمن مفاط است که نهایتاً منجر به آتروفی مفاط و متاپلازی اپیتلیوم فواهد شد.

(۱) گاستریت ناشی از عفونت H. pylori:

مهترین عامل ایتوالوزیک گاستریت مزمن عفونت مزمن با هلیکوبکتر بیلوری است که به دو صورت گاستریت ایجاد می‌کند:

- اغلب **گاستریت آنترو**: همراه با افزایش ترشح اسید (هایپرکلریدی) و بیماری زخم پیتیک در معده یا دئودنوم
- پیشرفت عفونت و درگیری **فوندوسل و بادی**: کاهش ترشح اسید، هایپرگاستریتمی، خطر متاپلازی روده‌ای و آدنوكارسینوم روده

### مورفولوژی:

- ارگانیسم در داخل موکوس سطحی روی سلول‌های پوششی سطحی و گردن غدد
- ارتashان التهابی شامل نوتروفیل، پلاسماسل، لنفوسيت و ماکروفاز در لامینا پپوربری سطحی
- تجمعات لنفوئیدی با مرآکر زایگر (مرتبط با MALT و خطر لنفوم)
- متاپلازی روده‌ای (حضور سلول‌های گابلت و سلول‌های استوانه‌ای جذبی) که خطر آدنوكارسینوم معده را افزایش می‌دهد.

**که نکته:** هلیکوبکتر با القاء تکثیر بافت لنفوئید در مخاط می‌تواند به عنوان پیش‌ساز لنفوم MALT معده باشد.

در گاستریت مزمن هیپرکلریدی (و نه اکلریدی) وجود دارد و سطح گاسترین عمولاً طبیعی یا کمی افزایش یافته است.

**که نکته:** H.pylori در مناطق متاپلازی روده‌ای، مخاط تنه معده مترشح اسید و پوشش دئودنوم یافت نمی‌شود، بنابراین بیوپسی آنترو ترجیح داده می‌شود (تمایل به اپیتلیوم فوئولار)

### گاستریت حاد و گاستروپاتی

گاستریت در نتیجه وقوع آسیب مخاطی رخ می‌دهد. اگر ارتashان نوتروفیل و مجدد داشته باشد به آن گاستریت ماد گفته می‌شود. زمانی که آسیب سلولی و دزتراسیون وجود داشته اما سلول‌های التهابی اندی یا غایب باشد، گاستروپاتی گفته می‌شود.

مهمترین علل آن عبارتست از:

۱. NSAIDS
۲. آسیب به مخاط معده در بیماران اورمیک
۳. الودگی به H.Pylori
۴. کاهش ترشح موسین و بی کربنات
۵. هیپوکسی و کاهش انتقال اکسیژن
۶. خوردن مواد شیمیایی (اسید یا باز)، الکل، صفراء
۷. کموترابی

در بافت شناسی، در موارد **ففید ادم** و احتقان عروقی و پوشش سطحی سالم اما هایپرپلازی فوئولار دیده می‌شود. در موارد شدید به طور هم‌زمان خوردگی (erosion) و خونریزی مخاطی نیز دیده می‌شود. حضور نوتروفیل غیرطبیعی است و نشانه‌ی گاستریت یا التهاب فعال است.

- حضور هم‌زمان خونریزی و erosion: گاستریت اروزیو خونریزی دهنده گفته می‌شود.

### بیماری مخاطی مرتبط با استرس (زخم‌های استرسی)

شامل:

- Stress ulcer: در بیماران بسیار بدخل، شوک، سپسیس، ترومای شدید
- Curling ulcer: سوختگی یا ترومای شدید
- Cushing ulcer: بیماری داخل جمجمه‌ای
- علت: ایسکمی موضعی و کاهش خونرسانی و افزایش ترشح اسید

## دستگاه گوارش و حفره دهان (فصل ۸)

۲. **NSAID**: عامل اصلی PU در افرادی که عفونت هلیکوباکتریلوری ندارند می‌باشد.

**سندرم زولینگر الیسون (گاسترینوما):** زخم‌های متعدد در معده دودنوم و حتی ژزنوم، به دلیل ترشح فراوان گاسترین از تومور.

**عوامل همراه در ایجاد (زم):**

- ✓ سیگار (با ایجاد ایسکمی در مخاط)
- ✓ کورتیکوستروئید با وز بala
- ✓ احتمالاً تیپ شخصی و استرس روحی

**پاتوزن اصلی PUD:** افزایش میزان اسید معده

**مورفولوژی زخم پیتیک:** پیتیک اولسر کلاسیک ضایعه‌ای Punched out با حدود واضح است و قاعده این زخم‌ها صاف و تمیز است. از بافت گرانولاسیون غنی از عروق تشکیل شده است.

زخم پیتیک پروگزیمال دودنوم نسبت به معده ۴ برابر شایعتر است.

زخم‌های دودنوم معمولاً در دیواره قدامی دودنوم و نزدیک دریچه پیلور بوده و زخم‌های معده معمولاً در محل تلاقی آنر و تنه معده قرار دارند.

در کل عوارض گاستریت مزمن:

- ۱- زخم پیتیک
- ۲- آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای  $\leftarrow$  دیسپلازی  $\leftarrow$  آذوکارسینوم دیسپلازی: یک ضایعه *in situ* (قبل از مهاجم) به صورت تغییر شکل، اندازه و نظم ابی تلیوم دارای هسته‌های بزرگ، هایپرکروم و کروماتین خشن.

### تومورهای معده

#### بولیپ معده

(۱) **پولیپ هیپرپلاستیک و التهابی:** ۸۵ - ۸۰٪ (شایعترین) پولیپ‌های معده را شامل می‌شود با گاستریت مزمن مرتبط بوده و احتمالاً یک پاسخ ترمیمی و واکنش شدید به آسیب مزمن مخاطی است. ضایعات مفروش از اپی‌تلیوم هیپرپلاستیک و دارای استرومای ادماتوئی متهب می‌باشند.

پولیپ‌های بزرگتر از ۱.۵cm با افزایش فطر دیسپلازی و ضایعه *insitu* همراهی دارند.

#### ۲) گاستریت اتوایمیون

برخلاف H.Pylori معمولاً آنر در گیر نهی شود و منجر به القای هبیر گاسترینمی می‌شود. مشخصه آن عبارت است از:

۱. کاهش سطح سرمی پیسینوژن I
۲. کمبود ویتامین B12 منجر به آنمی پرنیشیوز و علائم عصبی می‌شود (آنمی مگالوبالاستیک)
۳. نقص در ترشح اسید معده (آلکریدی)
۴. هیپرپلازی سلول‌های اندوکرین در ناحیه آنر (سلول‌های G تولید کننده گاسترین)

۵. آنتی بادی علیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی در ترشحات معده و در سرم

**پاتوزن:** فقدان سلول‌های پاریتال با واسطه اینمی منجر به کاهش تولید اسید و فاکتور داخلی می‌شود.

#### نهاي بافت شناسی:

۱. آتروفی منتشر (نازک شدن مخاط) مخاط اکسینتیک (تولید کننده اسید) در **تله** و **فوئندوال** و از بین رفتن چین‌های مخاطی
۲. ارت翔 لنفوسيت، ماکروفاز و پلاسماسل (نوتروفیل برجسته **ليسلت**)

۳. واکنش التهابی عمقی (برخلاف گاستریت H.pylori در لامینا پروپریا)

۴. از بین رفتن سلول‌های اصلی و پاریتال
۵. متاپلازی روده‌ای

**نکته:** آسیب آنروم و کارديا وجود نداشته یا خفيف است.

#### بیماری زخم پیتیک (peptic ulcer)

ضایعه مزمن و راجعه اغلب در افراد مسن و در نتیجه‌ی گاستریت مزمن است. ۹۸٪ آنها در قسمت اول دودنوم یا آنروم معده وجود دارد.

#### علل

در چه افرادی شایعتر است: در سیروز الكلی، COPD، هیپرپاراتیروئیدی و CRF (نارسایی مزمن کلیه).

علل اصلی:

۱. هلیکوباکتریلوری: مهمترین عامل PU می‌باشد که در ۷۰-۹۰٪ مبتلایان به زخم دودنوم و ۷۰٪ بیماران مبتلا به زخم معده وجود دارد.

## آدنوکارسینوم معده

**عوامل فطر اصلی:** عفونت *H.pylori* آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای، ویروس EBV (۱۰٪ موارد)

**موتاسیون‌های آنتیگنی:** چهش زن CDH1 (کدکننده E کاده‌رین) در کارسینوم نوع منتشر / چهش زن APC در FAP (خطر آدنوکارسینوم نوع روده‌ای) / در انواع تک گیر روده‌ای؛ چهش بتاکاتین، P53 و عدم تعادل میکروستلاست

دارای دو الگوی مورفولوژیک هستند: روده‌ای و منتشر (به جدول مراجعه شود)

**نکته:** عاملی که بیشترین تاثیر در پروگنوza دارد، عمق تهابم و گسترش به غدد لنفاوی و متاستاز دوردست در زمان تشخیص است.

(۲) پولیپ‌های غدد فوندیک: در فوندوس و تنۀ رخ می‌دهد. ممکن است به صورت منفرد و یا متعدد در زمینه پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (FAP) رخ دهد. متشكل از غدد کیستیک و نامنظم دیلاته از نوع غدد جسلنم محدود بوده که بوسیله‌ای سلول‌های اصلی (chief) و پریتال پوشیده شده‌اند. مرتبط با مصرف PPIs می‌باشند و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهند.

**آدنوم معده:** ۱۰٪ پولیپ‌های معده را شامل می‌شود و در زمینه گاستریت مزمن به همراه آتروفی و متاپلازی روده‌ای ایجاد می‌شود. خطر آدنوکارسینوم با توجه به اندازه پولیپ (<2cm) افزایش می‌یابد. در بررسی مورفولوژی تمام آدنوم‌های گوارشی دیلپلازی دیده می‌شود (درجه بالا یا پایین). خطر بدخیمی در آدنوم‌های معده بیشتر از آدنوم‌های کولون است.

کارسینوم منتشر	کارسینوم روده‌ای	نمای ماکروسکوپی
رشد ارتشاری با ایجاد یک واکنش دسموپلاستیک که منجر به سفت شدن دیواره معده و صاف شدن منتشر چین‌ها می‌شود (شیوه leather bottle). به این ظاهر لینیتیس پلاستیک گفته می‌شود. آدنوکارسینوم منتشر معده با گاهشان بیان بروتین E-Cadherin مرتبط است	اگزوفیتیک، برگ و حجمی تومور زخمی	
سلول‌های حاوی واکوئل‌های موسینی بزرگ در سیتوپلاسم که با به حاشیه راندن هسته متوجه به signet ring cell می‌شود. سلول‌ها به صورت تک تک یا کلسترکوپتک به مخاط و جدار معده نفوذ می‌کنند (با طرح (شد ارتشاری)	شکل ساختمان‌های غددی مشابه آدنوکارسینوم مری و کولون / سلول‌های بدخیم حاوی واکوئل‌های موسینی هستند. گاه موسین داخل لumen غدد	مشخصات میکروسکوپی



**کنکته:** در نوزادان پسر شایعتر بوده اما در جنس مونث شدیدتر است.  
**تغایر:** عدم دفع مکونیوم بلا قابلیت بعد از تولد و در آدامه یبوست های انسدادی.

در بررسی میکروسکوپی : فقدان سلول های گانگلیونی در لایه عضلانی و زیر مخاط ناحیه درگیر دیده می شود که جهت تشخیص لازم است. **قطبه مبتلا ظاهر طبیعی** یا **منقیض داشته و متسع نیست**, بلکه قسمت فوقانی آن که عصب دهنده طبیعی دارد اتساع می یابد. (**اتساع قسمت پروگزیمال**)

## تومور استروم ال گوارشی (GIST)

- شایعترین تومور مزانشیمی شکم است.
- بیش از ۵۰٪ موارد GIST در معده رخ می دهد (شایعترین محل گوارشی)

### نمای بافت شناسی

۱. به صورت یک توده **(زیر مفاطی) گوشته** با حدود مشخص و منفرد
۲. حاوی سلول های دوکی کشیده نازک یا سلول های اپیتلوبید چاق هستند
۳. مهمترین مارکر تشخیصی **(CD117 KIT)** است.  
(بوسیله های ایمنوهیستوشیمی)

## بیماری ایسکمیک روده

### (آسیب روده در اثر کاهش خونرسانی عروقی)

شامل:

۱. انفارکتوس مخاطی که از عضله مخاطی (موسکولاریس موکوز) عبور نمی کند.
۲. انفارکتوس مورال (درگیری مخاط و زیر مخاط) و انفارکتوس ترانس مورال (تمام ۳ لایه جداری)
- انفارکتوس مخاطی و مورال اغلب ثانویه به کاهش خونرسانی حاد یا مزمن
- انفارکتوس ترانس مورال اغلب نتیجه ای انسداد حاد عروقی

**علل مهم:** آترواسکلروز، آنوریسم آئورت، شرایط انعقاد پذیری بالا، مصرف OCP, آمبولی، نارسایی قلبی، شوک و ... / عمدتاً افراد مسن با سابقه بیماری قلبی - عروقی

پاتولوژی: به دنبال ایسکمی:

۱. آسیب های پوکی اولیه (آسیب خفیفتر)
  ۲. آسیب در نتیجه های خونرسانی مجدد (شدیدتر)
- مناطق مساحاتی به ایسکمی:** خم طحالی، کولون سیگموئید و رکتوم.

منشا GIST: سلول های بینابینی Kajal یا

تغییر ژنتیکی (مهم):

۱. شایع ترین چesh تیروزین کیناز KIT (75-85%)
۲. چesh PDGFRA (۸٪) موارد بدون چesh KIT
۳. چesh SDH (سوکسینات دهیدروژناز) در سایر موارد فاقد چesh های ۱, ۲, ۳

پروگنووز:

- GIST های معده نسبتاً کمتر مهاجم هستند (محل تومو) اهمیت دارد)

- مهمترین عامل خطر عود و متاستاز  $\leftarrow$  **لایزا تومو و میتو:**  
میتو با  $< 10\text{cm}$  خطر بالاتر

## روده کوچک و بزرگ

### بیماری هیرشپرونگ (مکاکولون مادرزادی)

نقص مادرزادی که به دنبال توقف مهاجرت سلول های مشتق از neural crest به سمت رکتوم ایجاد می شود. بنابراین یک قطعه آگانگلیونیک ایجاد می شود که قادر شbekه زیر مخاط مایستر و میانتریک اورباخ است. (مشابه آشایزی البته بدون وجود التهاب)

نام دیگر بیماری: مکاکولون مادرزادی آگانگلیونیک عمدتاً رکتوم و سیگموئید آگانگلیونیک هستند. اما در ۲۰٪ موارد قطعه طولانی تر و ندرتاً تمام کولون مبتلا می شوند.  
از نظر ژنتیکی در ۵۰٪ چesh در ژن RET (گیرنده تیروزین کینازی) وجود دارد.

◆ سالمونلا:

گونه‌های مختلفی چون سالمونولا تیفی موریوم، سالمونلا انتریتیدیس، زخم‌های مخاطی موضعی در ایلئوم و کولون ایجاد می‌کنند.

درگیری ایلئوم نشانه تهابم به پلاک پیدا است که منجر به هیرترووفی این پلاک‌ها در انتهای ایلئوم به صورت برجستگی‌ها تا قطر 8cm می‌شود.

ریزش مخاطی زخم‌های بیضی شکل در چهت محور طولی ایلئوم ایجاد می‌کند.

- سالمونلاتیفی و پاراتیفی به دلیل انتشار عروق لنفاوی موجب هایپرپلازی واکنشی غدد لنفاوی نامیه‌ای می‌شوند.

کانون‌هایی از نکروز به همراه تجمعات ماکروفازی در پارانشیم کبد، مغز استخوان و غدد لنفاوی دیده می‌شود که به آن ندول‌های تیفوئید می‌گویند.

◆ شیگلا:

در کولون دیستال سبب التهاب حاد مخاطی و اروزیون می‌شود. در کولون چپ غالب‌تر است.

مورفولوژی در موارد شدید: مخاط زخمی و هموراژیک، گاه غشای کاذب، زخم‌های آفت مانند، احتمال اشتباه شده با IBD

◆ کمپیلو باکتر ژرژونی:

سبب درگیری روده کوچک، آپاندیس و کولون شده و اروزیون (زمخ‌های) سطحی متعدد، التهاب مخاطی و اگزروا تولید می‌کند.

◆ ویبریوکلرا:

روده کوچک بهویزه نواحی پروگریمال را گرفتار می‌کند. مخاطات سالم بوده، کریبت‌های خالی از موکوس خواهند بود. مکانیسم بیماری‌زایی، انتروتوکسین، بدون تهاجم مخاطی می‌باشد.

مورفولوژی:

- در بروسی ماکروسکوپی: گسترش بیماری به صورت سگمنتال (قطعه قطعه)، مخاط زخمی و خونریزی دهنده، چدار روده ضخیم و ادامه‌دار. در نوع شدید خونریزی و نکروز گسترده مخاط و زیر مخاط

- آسیب در ترومیوز حاد شدیدیانی و انفارکتوس ترانس هوزال شدیدتر و مشخص‌تر است.

- بروسی میکروسکوپی: آتروفی یا ریزش مخاط سطحی، تکثیر کریبت‌ها، ارتشاح نوتروفیل در ایسکمی حاد

- اسکار فیروزه لامیناپروپریا و تنگی و آتروفی در ایسکمی مزمن

- احتمال سوار شدن عفونت باکتریایی در مرحله حاد ← تشکیل غشای کاذب و شبیه عفونت کلستریدیوم دیفیسیل.

کاستروانتریت

کاستروانتریت باکتریال

: E.coli ◆

(۱) مشابه ویبریو بوده Entrotoxigenic E.coli ETEC

توکسین شبیه کلرا تولید می‌کند و روده کوچک درگیر می‌شود. مخاط دست نخورده است و کریبت‌ها از موکوس تخلیه می‌شوند.

(۲) (Entropathogenic E.coli) EPEC

مبتلای کرده و پرزها را محظوظ می‌کند. مکانیسم بیماری‌زایی، اتصال و صاف شدن پرزها می‌باشد اما تهاجم وجود ندارد.

(۳) (Entroinvasive E.Coli) EIEC

سلول‌های ایلیال روده تهاجم می‌کند و نمای بافت‌شناسی مشابه شیگلا، یرسینیا، کامپیلوباکتر ایجاد می‌کند.

(۴) (Entroaggregative E.coli) EAEC

کولون گرفتار شده. (Enterohemorrhagic E.Coli) EHEC

سروتیپ‌های H7 و O157: H7 و غیر O157: H7 تقسیم بندی

می‌شوند.

هر دو سروتیپ توکسین شبیه شیگلا تولید می‌کنند و منجر به اسهال خونی می‌شوند.

## ۲) زیاردیا لامبیا

از پرتوزوآهای روده‌ای است که به مخاط روده کوچک متصل می‌شود اما تهاجم نشان نمی‌دهد. در **بَرَّالِسی مُوْفُلُوْزی** روده کوچک، از حالت طبیعی تا پهن شدگی کامل پرزاها (blunting) همراه با ارتضاح التهابی مختلط در لامیناپریوریا را نشان می‌دهد. بیان آنزیمهای border brush سطح روده مثل لاکتاز را کاهش می‌دهد.

## سندرم‌های سوء‌جذب

### عدم تحمل لاکتوز (Lactose intolerance)

از ناقص اختصاصی در جذب مخاطی است و به علت کمبود آنزیم دی‌ساکاریداز (لاکتاز) می‌باشد که به صورت اکتسابی در بزرگسالان و مادرزادی در شیرخواران دیده می‌شود که منجر به عدم تحمل شیر و اسهال اسوموتیک می‌شود.

در بورسی میکروسکوپی: مخاط روده طبیعی است و هیچ ناهنجاری مخاطی دیده نمی‌شود.

تشخیص با اندازه‌گیری سطح هیدروژن تنفسی انجام می‌شود که نشان دهنده رشد بیش از حد باکتری‌ها به علت کربوهیدراتات بالای داخل مجاری است.

### آباتالیپرتوئینمی (هم)

این بیماری اتوزوم مغلوب، منجر به **کمبود آپولیپوپروتئین B<sub>100</sub>** و اختلال در جذب مخاطی می‌شود. علائم: اسهال، استاتوره، اختلال رشد و آتاکسی و کمبود ویتامین محلول در چربی.

در کمبود APOB، سلول‌های اپیتلیال قادر به خارج ساختن لیپید نبوده، در نتیجه انکلوزیون‌های واکوئله ماوی لیپید در سیتوپلاسم سلول‌های جذبی دیده می‌شود. اما مخاط از سایر جهات طبیعی است. باعث اسهال و استاتوره در کودکی می‌شود. همچنین اختلال در لیپید غشایی وجود دارد و منجر به تغییر شکل گلیول‌های قرمز به صورت نمای فاردار (Spur Cell) می‌شود.

اشرشیاکلی، پرسینیا، سالمونلا، شیگلا و کمپیلوپاکتر، کولیت هاد فود محدود شونده ایجاد می‌کنند که یافته‌های بافت شناسی آن شامل:

۱. ارتضاح نوتروفیلی شدید به اپیتلیوم و لامینا پروریرا
  ۲. التهاب کریبتی (ارتضاح نوتروفیلی کریبت‌ها)
  ۳. آبسه‌های کریبتی (تحجم نوتروفیل‌داخل لومن کریبت‌ها)
- نکته:** برخلاف IBD سافتار کریبت محفوظ می‌شود.

## کلستریدیوم دیفیسیل (عامل کولیت یا اسهال مرطبه با آنتی‌بیوتیک)

یک ارگانیسم طبیعی روده است. اما بعد از مصرف آنتی‌بیوتیک، سوش‌های مولد سیتوکسین رشد یافته و **کولیت سهودوممبرانو** (غشای کاذب) ایجاد می‌گردد.

غشای کاذب لایه‌ای چسبنده از سلول‌های التهابی و بقایای سلولی در محل آسیب مخاطی کولون است. قسمت دیگر فاقد پوشش سطحی است و در لامیناپریوریا ارتضاح شدید نوتروفیلی و گاه ترومبوز مویرگی دیده می‌شود. کریبت‌های متسع پر از اکرودادی چرکی - موسینی نمای اتششانی ایجاد می‌کند.

## مايكوباكتريوم توبركلوزيس

در پلاک بی‌بر انتهای ایلشوم و عدد لنفاوی ریونال، التهاب مزمن و گرانولوم کازتیفیه ایجاد می‌کند مکانیسم بیماری‌ای تهاجم است. علائم بیماری مشابه کرون می‌باشد.

## عفونت‌های پرتوزوآبی

### ۱) افتاموبا هیستولیتیکا

این تک یاخته با تهاجم به کولون وارد زیرمخاط شده سپس به اطراف گسترش می‌یابد و زخم‌های با گردان باریک و قاعده پهن (Flask - Shaped) ایجاد می‌کند. گاه ارتضاح التهابی بسیار کمی در داخل زخم دیده می‌شود. بقایای RBC‌ها در داخل سیتوپلاسم آمیب دیده می‌شود.

کولیت لنفوسيتی از نظر بافت شناسی شبیه کولیت کلائزی است ولی ضخامت لایه کلائز طبیعی است.

### بیماری پیوند علیه میزان (GVHD)

در اکثر موارد روده باریک و کولون درگیر می‌شوند.  
شایع‌ترین یافته بافت شناسی آپوتوز اپی‌تیال به خصوص در سلول‌های کریبت است.

### بیماری ویل (vom)

یک عفونت سیستمیک نادر است که توسط اکتینومیست گرم مثبت مقاوم به کشت به نام **گروفریما ویلی** ایجاد می‌شود. بیماری ارگان‌های مختلف بخصوص روده، مفاصل و CNS را گرفتار می‌کند گاه لنفادنوباتی و هیپرپیگماتانتاسیون نیز دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: هالمارک ویل، ماقروفافاژهای (فهمی) کف آلد PAS مثبت (پریودیک اسیدشیف) در لامیناپروپریا می‌باشد. نکته مهم اینکه التهاب وجود ندارد.

درمان: پاسخ به آنتی‌بیوتیک معمولاً فوری می‌باشد.  
افتراق از **مایکوباکتریوم آویوم** (که نمای مشابه به صورت ماقروفافاژهای کف آلد PAS مثبت دارد) به وسیله‌ی **(نگ‌آمیدی) اسیدفاست** است که در مایکوباکتریوم مثبت است.  
در راینتر ۲۰۱۸ این مطلب بیان نشده است.

### بیماری‌های التهابی روده (IBD)

- IBD: وضعیت مزمن ناشی از تعامل پیچیده میان **میکروسکوپی** (vom) و **سیستم ایمنی** میزان در افراد مستعد از نظر **آنلیتیکی** می‌باشد. منجر به فعل شدن نامتناسب ایمنی مخاطری می‌گردد.
- نقش ژنتیک در بیماری **کرون** واضح‌تر است (۵۰٪ از دوقلوهای متوزیگوت درگیر می‌شوند).

## انتروپاتی حساس به کلوتون یا اسپروی سلیاک یا بیماری سلیاک

- یک آنتروپاتی با واسطه ایمنی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی در اثر بلح غلات هاوی کلوتون (گندم، جو، چاودار) است.
- نقش سلول‌های T سل CD4 و CD8 مثبت در آسیب روده‌ای.
- پاسخ آنتی‌بادی با نقش تشخیصی: آنتی‌ترانس گلوتامیناز بافتی، آنتی گلیادین د‌آمیده و آنتی اندومیزیال **نکته:** افراد با آل‌های کلاس II HLA-DQ2 شامل HLA-DQ8 مستعد بیماری هستند.
- ارتباط یا همراهی سلیاک با سایر بیماری‌های خودایمن: دیابت، تیروئیدیت، شوگرن، درماتیت هپاتی فی، گاستریت و کولیت لنفوسيتی.
- سلیاک خاموش (silent): سرولوژی و بیوپسی مثبت (آتروفی پرزها)، بدون علائم
- سلیاک نهفته (latent): سرولوژی مثبت- بدون علائم یا آتروفی پرز در بیوپسی

**مورفولوژی:** نمونه بیوپسی قسمت دوم دئوندوم یا پروگزیمال زُزnom تشخیصی است

**تریاد اصلی:** ۱. لنفوسيت اینترالیپتیال

۲. هایپرپلازی گریپت، ۳. آتروفی پرزها (ولووس)

سایر: افزایش لنفوسيت T، پلاسماسل، ماست سل و انوزینوفیل در لامیناپروپریا

**نکته:** به دلیل نمای مورفولوژی غیراختصاصی که در بیماری‌های دیگر نیز دیده می‌شود، **ترکیب بافت شناسی و سلولولوژی** لازم است.

خطر ابتلا به بدخیمی: لنفوم سلول T مرتبط با آنتروپاتی و آذنوکارسینوم روده باریک (به ویژه در مقاومت به درمان)

### کولیت میکروسکوپی

شامل کولیت کلائزی و کولیت لنفوسيتی است

مشخصه کولیت کلائزی حضور لایه کلائز متراکم در ساب اپی‌تیال، افزایش تعداد لنفوسيت‌های اپی‌تیال و ارتشاج التهابی به لامینا پروپریا است.

**گرانولوم غیرکارازیفیه:** شاه علامت بیماری کرون، در ۳۵٪ موارد، در هر لایه‌ای از دیواره روده، گاه در عدد لنفاوی مزانتریک (فقدان گرانولوم تشخیص کرون را رد نمی‌کند)

### کولیت اولسراتیو:

کولیت اولسروز همه‌واره رکتوم را درگیر می‌کند و به صورت پیوسته به پروگزیمال گسترش می‌یابد. Skip lesion در دیده نمی‌شود. در موارد شدید پان کولیت ممکن است Backwash ileitis دیده می‌شود اما در سایر موارد روده باریک طبیعی است.

در نمای ماکروسکوپی زخم‌های وسیع با قاعده پهن دیده می‌شود. در ظاهر مخاط ارتیماتو و گرانولار است. مخاط بازسازی شده می‌تواند به داخل لومون روده بر جسته شود و ایجاد سودوبولیپ کند. در موارد مزمن آتروفی مخاطی و از بین رفتن چین‌ها دیده می‌شود. برخلاف کرون افزایش ضخامت جداری وجود ندارد. سطح سروزی طبیعی است و تنگی روی نمی‌دهد. نمای بافت شناسی آن شبیه به کرون است (ارتشاج التهابی، آبسه‌ی کریپتی، به هم ریختگی ساختار کریپت و متاپلازی اپیتلیال) با این تفاوت که:

۱. التهاب محدود به مفاط و زیر مفاط است
۲. Skip lesion وجود ندارد
۳. گرانولوم وجود ندارد

بررسی ماکروسکوپی:  
شایعترین محل درگیری در کرون، ترمینال ایلثوم، دریچه ایلنوسکال و سکوم است.

وجود Skip lesion مشخصه کرون است. (به صورت مناطق درگیر متعدد مجرا و با حدود کاملاً مشخص)

ضایعه اولیه در کرون **اولسل آفتی شکل** است که در نهایت به زخم‌های طویل و مارپیچی تبدیل می‌شود. سالم Cobblestone بودن مخاط بین ضایعات منجر به نمای شود.

در بین چین‌های مخاطی فیشر دیده می‌شود که به عمق گسترش یافته (فیشورهای عمیق) و موجب پرفوراسیون یا مجاری سینوسی می‌شود.

افزایش ضفامت دیواه در نتیجه ادم تمام ضخامت، التهاب، فیروز زیر مخاطی و هیرتروفی موسکولاریس پروپریا دیده می‌شود.

در مواردی که بیماری ترانس مورال است، چربی مزانتریک به اطراف لایه سروزه گسترش می‌یابد که به آن **پلاسکلند** (Creeping Fats) می‌گویند

عارضه‌ی مهم بیماری کرون: تنگی‌های فیروزه، تشکیل فیستول بین لوبهای روده یا بین روده و مثانه، واژن، مقعد، پوست و پرفوراسیون و آبسه‌های پریتوئن

نمای بافت شناسی بیماری کرون به صورت خلاصه:

بیماری فعال:

۱. ارتشاج نوتروفیل در کریپت‌ها و آبسه‌های کریپتی
۲. زخم با حدفاصل مشخص بین مخاط سالم و زخمی

بیماری مزمن:

۱. به هم ریختگی ساختار مخاطی (به صورت کریپت‌های غیرموازی و به اشکال انشعبادر عجیب و غریب در می‌آیند)
۲. متاپلازی اپیتلیال (شکل عدد شبیه غدد آنتر معده شده که به آن متاپلازی سودوبولوریک نیز گفته می‌شود) و متاپلازی سلول پانت (در حالت عادی در کولون چسب وجود ندارد)

۳. آتروفی مخاطی با از دست رفتن کریپت‌ها

# پاتولوژی



## جدول مقایسه کرون و کولیت اولسراتیو

کرون	کولیت اولسراتیو	خصوصیات ماکروسکوپیک
+	- (درگیری سرتاسری) و ممتد	lesion Skip (مناطق سالم در بین مناطق مبتلا)
ضخیم	نازک	دیواره روده
+	ناشایع	تگی لومن (String sign)
ناشایع	شایع	توکسیک مگاکولون
+	-	نمای قله‌سنگی (Cobblestone) روده (مخاط سالم در بین زخم‌ها که بر جسته بمنظور می‌رسد)
خصوصیات میکروسکوپیک		
از مخاط تا سروز (ترتسمورال)	محدود به مخاط و زیر مخاط (یه جز مگاکولون) توکسیک که تمام ضخامت چدار را درگیر می‌کند	وسعت درگیری
عمیق و خطر و چالو مانند	سطحی یا پایه وسیع و پهن	زخم
+	-	(فهم‌های مارپیچی) (serpentine)
+	+	التهاب مخاط
+	+	آیسه کربیتی (نوتروفیل در داخل کربیت)
واضح	کمتر	واکنش لنفوئید
(۳۵٪) +	-	گرانولوم غیرکاربنیک
شدید (در همه لایه‌ها)	خفیف یا (-)	فیروز
(واضح) +	- با خفیف	سروریت
+	-	Fat Creeping (پیچش چربی مزانتر دور روده)
(یه علت درگیری کل چدار)	-	Fistulول / سینوس / شقاق (Fissure)
+	+	بی‌نظمی ساختار عدد
+	+	انروفری مخاط
+	+	متاپلازی ( مثل متاپلازی ناقص صدهای در روده )
شایع	(-)	عود پعد از جراحی
(+) (درگیری روده کوچک)	(-)	سوه جذب چربی و ویتامین

نمای میکروسکوپی، به صورت پولیپ مشکل از ساختارهای غددی پوشیده از سلول‌های طبیعی پوششی است که به صورت شاخه شاخه در بین آنها عضله صاف، بافت همبندی و لامینا پوپریا قرار گرفته است. (نمای درفت کام)  
این پولیپ‌ها در روده باریک شایعتر هستند.

## پولیپ‌های گوارشی

### پولیپ هیبریداستیک

عمدتاً به صورت برجستگی‌های صاف و ندوال مخاطی ( $>5\text{mm}$ ) و در کولون چپ شایع هستند (به خصوص سن بالا)

**نکته:** هیچ بتانسیل بدخیمی ندارند.

### پولیپ‌های آدنوماتوز (آدنوما)

- پولیپ‌هایی که پیش‌ساز تعداد زیادی (آدنوكارسینوم‌های کولونکتال می‌باشند (اگرچه اکثر آدنوم‌ها به سمت آدنوكارسینوم نمی‌روند)
- مشخصه‌ی آدنوم‌ها وجود دیسپلازی اپیتلیوم است
- متغیر از پولیپ‌های کوچک پایه‌دار تا پولیپ‌های بزرگتر بدون پایه (sessile Pedunculated)

**نکته:** فقط بدفیمی در یک پولیپ آدنوماتو بستگی دارد  
:  
:

- ۱) اندازه پولیپ ( $<4\text{cm}$ ): ۲) نوع پولیپ (نوع ویلوس خطر بالاتر)
  - ۳) میزان دیسپلازی اپیتلیال (دیسپلازی درجه بالا خطر بالاتر)
- مهمترین معیار ایجاد کارسینوم در یک آدنوم، باگترین قطر پولیپ است.

### مورفولوژی آدنوما: ظاهر محملی یا شبیه تمشك دارند.

شام علامت بافت شناسی مشاهده‌ی دیسپلازی اپیتلیال پوشاننده غدد (به صورت هسته‌های پرنگ، طویل و مطبق) است که در سطح آدنوم بارزتر است.

در آدنوم‌های پایه‌دار، ساقه‌ی فیبرو عضلانی بلند و باریک حاوی عروق خونی مشاهده می‌شود (از منشأ زیر مخاط)

تقسیم بندی آدنوم‌ها بر اساس ساختار:

۱. توبولاز: کوچک و پایه‌دار، مشکل از غدد گرد و کوچک و توبولاز
۲. ویلوس: بزرگ و بدون پایه، پوشیده از پرزهای بلند و باریک / تهاجم شایعتر است.
۳. توبولوویلوس: مخلوط اجزای ۱ و ۲

### نمای بافت شناسی:

سلول‌های گابلت و سلول‌های جذبی بالغ تأخیر در ریزش این سلول‌ها منجر به ازدحام سلول‌ها و ایجاد یک شافتار دندانه ازهای (serrated) می‌شود.

### پولیپ‌های هامارتومی

#### (۱) پولیپ جوانان (Juvenile Polype)

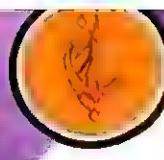
شایعترین نوع پولیپ هامارتومایی است. با جهش  $\beta$ -TGF مرتبط است. **نوع سندروم (Juvenile Polyposis Syndrome)** با افزایش فقط آدنوكارسینوم GI و پانکراس مرتبط است. عمدتاً در کودک کمتر از ۵ سال و در رکتوم دیده می‌شود. به نوع تک گیر در بزرگسالان پولیپ التهابی هم می‌گویند.

**ماکروسوکوپی:** پولیپ پایه‌دار، مسطح صاف و قرمز، قطر کمتر از  $3\text{cm}$ ، در برش فضاهای کیستیک مشخص.

در بررسی میکروسکوپی: غدد دیلاته و کیستیک دیده می‌شود که با موسین و بقاوی‌ای التهابی پر شده‌اند.

#### (۲) سندروم پوتز جگرز (Peutz Jeghers)

مشخصه آن پولیپ‌های هامارتومی متعدد دستگاه گوارش، هیپرپلیمانتسیون پوسی مفاطی و افزایش فقط بدفیمی (کولون، پانکراس، تخمدان، رحم و ...) است. همراهی با چesh LKB1/STK11 دارند.



این مسیر به ترتیب زمان وقوع (مهم):

- ۱. جهت زودرس غیرفعال کننده ژن APC (موجب تجمع  $\beta$ -کاتنین)
- ۲. جهش فعال کننده KRAS (واقعه دیرتر - در کارسینوم مهاجم شایعتر از آدنوم)
- ۳. جهش های دیررس مثل SMAD2 , SMAD4 و نهایتاً در آخر جهش ژن P53 (ژن های سرکوبگر تومور- در ۸۰-۸۸٪ کانسرها و در مراحل پیشرفته (+) - اما در آدنومها ناشایع)

**(۲) مسیر ناپایداری Microsatellite:** در اثر اختلال در ترمیم Nахنمخوانی DNA و جهش های ژن ترمیم (DNA MLH1 PMS2 MSH6

**مورفولوژی:** تومورهای پروگزیمال به صورت اگزووفیتیک و پولیپوئید (انسداد نادر است) و تومورهای دیستال به صورت ضایعات حلقی با ایجاد تنگی های napkin ring همراه با انسداد لومن میباشند در **میکروسکوپی** غدد پوشیده از سلول های استوانه ای بلند شبهیه پوشش دیسپلاستیک آدنوم بوده اما همراه با **تهاجم استرومایی** و **پاسخ دسموپلاستیک استرومما** (موجب سفتی قوام تومور) میباشد. گاه تولید موسین فراوان خارج سلولی (تومور موسینوس با پروگنوز ضعیف) یا سلول های Signet-ring شبهیه کانسر معده.

### لنفوم دستگاه گوارش

طبق تعریف، در لنفوم اولیه دستگاه گوارش، در هنگام تشخیص درگیری کبد، طحال و مغز استخوان دیده نمی شود اما غدد لنفاوی ناحیه ای ممکن است درگیر باشند.

شایعترین محل اکسترانوال لنفوم، gut است و در این میان به ترتیب در معده، روده کوچک (بیشتر ایلنوم) و کولون پروگزیمال و دیستال رخ می دهد. درگیری آپاندیس و مری نادر است.

**لنفوم ها عمده ای از منشاء Cell (MALToma) B cell و T** روده ای (در بیماری سلیاک) میباشند.

**Sessile serrated adenoma** نذارد اما ظریف بدخیمی شبهیه آدنوم وجود شبهیه هایپرپلاستیک پولیپ معمول (به دلیل ساختار مفترس ۹ دندانه ای های غدد) است اما افتراق:

- ۱- این پولیپ ها در سمت **است** کولون شایعترند
- ۲- ساختار دندانه ای اره ای در تمام طول غدد و **قا عده ادامه می باشد** و اتساع کریبت و رشد جانبی در قاعده پولیپ مشاهده می شود.

### سندرم های پولیپoz فامیلیال (FAP)

از اختلالات ناشایع اتوزوم غالب می باشند که عمدها در نوجوانی یا آغاز بزرگسالی بروز می کنند. نقص ژنتیکی در ژن APC واقع بر کروموزوم ۵q21 قرار دارد.

**مشاهده حداقل ۱۰۰ پولیپ برای تشخیص الزاماً است.** ممکن است آدنوم های متعدد در قسمتهای دیگر دستگاه گوارش نیز دیده شود. در ۱۰۰٪ موارد، آدنوم دندونوم در طول عمر رخ می دهد. سندرم های گاردنر و تورکو (Turcot) احتمالاً از نظر ژنتیکی، مشابه FAP هستند.

**سندرم گاردنر:** همراه با افزایش استعداد ابتلا به تومور دسمونید شکمی، کیستهای اپیدرمال متعدد و استئوم فک

**سندرم تورکو:** همراه با افزایش استعداد ابتلا به گلیوم مغز

### سرطان های کولورکتال

#### سرطان ارثی خیر پولیپوزی کولورکتال (HNPPCC)

HNPPCC یا سندرم لینچ با ژن های HNPCC MCH و MSH (ژن های mismatch repair) مرتبط است و اختلال در ترمیم DNA نیز وجود دارد. ناقص ترمیم DNA موجب ناپایداری micro satellite DNA می شود.

#### آدنو کارسینوم گولون

شایعترین بدخیمی دستگاه گوارش بوده و فاكتورهای محیطی (تعذیبهای و...) و ژنتیکی دخالت دارند.

**مهمترین عامل پروگنوز:** عمق تهاجم تومور به دیواره و متاستاز به غدد لنفاوی

◆ ژنتیکی: اغلب در اثر دو مسیر ژنتیکی مجزا:

- ۱) **مسیر APC/β-catenin:** مسیر کلاسیک در توالی آدنوم - کارسینوم - ۸۰٪ تومورهای اسپورادیک گولون - جهش های ژئی

### آپاندیسیت حاد

ملاک اصلی تشخیص آپاندیسیت حاد، ارتشاع نوتروفیل در لایه عضلانی می‌باشد.

### ثوبلاسم‌های موسینی آپاندیس

از سیستادنوم موسینی تا سیستادنوکارسینوم موسینی متفاوتند. سیستادنوم، از نظر بافت شناسی معادل تومورهای همنام در تخمدان است. سیستادنوکارسینوم، یا تهاجم به جدار آپاندیس، سبب کاشته شدن سلول‌های تومورال در حفره صفاقی شده **لوبومیگزوم پریتونئ** را ایجاد می‌کند.

بیماری‌های کبد

کیسه صفراء و پانکراس

فصل نهم

## فصل ۹

# بیماری‌های کبد، کیسه صفراء و پانکراس

- علت اصلی (۵۰%): استامینوفن، سایر موارد: هپاتیت خودایمن، سایر داروها و سموم - هپاتیت ویروسی (E, B, A)
- تعریف نارسایی هاد کبدی: پیشرفت به سمت آنسفالوپاتی کبدی طی ۶ ماه از تشخیص اولیه بیماری کبدی.
- علائم اصلی: زردی، آنسفالوپاتی کبدی، اختلالات انعقادی و DIC، هایپرتشن پورت و آسیت، سندروم هیاتونال تجمع ذرات چربی (عمدتاً تری گلیسرید) در داخل هپاتوسیت‌ها استثنائوز نام دارد که بر اساس اندازه قطرات چربی به دو گروه ماکرو وزیکولار و میکرو وزیکولار تقسیم می‌شود، پروگنووز نوع میکرو وزیکولار بدتر است.

استناوز میکرو وزیکولار	
ذرات ریز و متعدد که هسته را جابجا نمی‌کنند	یک ذره بزرگ که هسته را به یک سمت می‌راند
کبد چرب حاملگی	جاقی
سندرم Ray	دیابت
بیماری الکلی کبد	بیماری اکلی کبد

## نارسایی مزمن کبدی و سیروز کبدی

ترکیبی است از:

- (۱) **نمای ندوله:** جایگزین شدن بافت کبد به صورت منتشر بوسیلهٔ ندولهای پاپانشیمی حاوی هپاتوسیت‌های در حال تکثیر که توسط نواهای فیبروز احاطه می‌شوند.

### (۲) بهم ریفتن منتشر سافتمان کبد

- (۳) **افزایش واکنش داکتولی:** فعال شدن و تمایز سلول‌های بنیادی منجر به تشکیل ساختارهای شبه مجرایی می‌شود (واکنش داکتولی) که تأثیر منفی بر پیشرفت بیماری دارد.

جهت بررسی مورفولوژی، بافت کبد را به طرق مختلفی تقسیم‌بندی می‌کنند که یکی از پرکاربردترین آنها، لوبول کبدی می‌باشد که به صورت یک ۶ ضلعی فرض می‌شود. مرکز آن ورید مرکزی (CV) و در زوایای آن فضاهای پورت (مشکل از شاخهای وریدپورت، شریان کبدی و مجرای صفراء) دیده می‌شود.

در حدفاصل فضای پورت تا ورید مرکزی، طباب‌های هپاتوسیتی مشکل از سلول‌های کبدی (هپاتوسیت) قرار دارند و در فضای بین طبابها، سینوزوئیدها (مجاری اندوتیلیومی روزندهار، حاوی سلول کوپر) دیده می‌شود. بین هپاتوسیت‌ها و سینوزوئیدها فضای بالقوهای به نام **disse** وجود دارد که هاوی سلول‌های ستاره‌ای یا Ito می‌باشد. سلول‌های مزبور در حالت طبیعی در ذخیره ویتامین A و چربی دخیلند. اما در جریان فیروز و سیروز، به سلول‌های شبه میوفیبروبلاست تبدیل شده کلاژن می‌سازند. سلول‌های ستاره‌ای شکل (Satellite) موجود در فضای پیش سینوزوئیدی نقش اصلی را در ایجاد اسکار دارند. هر زمان که دو هپاتوسیت در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، فضایی لوله‌ای بین آنها ایجاد می‌شود که **کانالیکول صفراء** نامیده می‌شود. از اتصال آنها به یکدیگر مجرای کوچک صفراء (bile ductules) یا کانالهای هرینگ ایجاد می‌شود که سپس بهم پیوسته و مجرای صفراء bile ducts موجود در فضای پورت را ایجاد می‌کند. مجرای فوق بتدریج بزرگتر شده مجرای هپاتیک راست و چپ را ایجاد کرده و سپس از کبد خارج می‌شوند.

**نکته:** در داخل کانالهای هرینگ سلول‌هایی به نام Oval cells وجود دارد که پیش‌ساز هپاتوسیت‌ها و سلول‌های مجرای صفراء هستند و در موقع آسیب هپاتوسیت‌ها به تکثیر می‌بردارند.

## نارسایی حاد کبد

نکروز کبدی گسترده است. به دلیل از دست رفتن پارانشیم، کبد کوچک و چروکیده می‌شود.

در نمای میکروسکوپی مناطقی وسیعی از تخریب بافتی دیده می‌شود که تعداد محدودی هپاتوسیت‌های در حال ترمیم را احاطه کرده‌اند.

تشکیل بافت اسکار دیده نمی‌شود. (نشانه‌ی وضعیت

داد)



- یافته‌های میکروسکوپی کلستاز:**  
تجمع صفرا در پارانشیم کبد به صورت:
- ۱- ظهور توپی‌های صفراوی در پارانشیم کبد (پیگمان بزرگ سبز- قهوه‌ای)
  - ۲- تجمع صفرا در سیتوپلاسم به صورت ظاهر کف آلوود و کمرنگ هپاتوسیت‌ها (دُنلاسیون پرمانند: (feathery
  - ۳- تجمع پیگمان در کانالیکول‌های متسع صفراوی
  - ۴- خروج صفرا از کانالیکول‌های صفراوی و فاگوسیتوز توسط سلول‌های کوپفر
  - ۵- پرولیفراسیون داکتول‌های صفراوی (واکنش داکتولا) نشانه‌ی انسداد مزمون صفراوی است.
  - ۶- نفوذ نوتروفیل‌ها به پوشش مجاری صفراوی (امهترین علامت عفونت اضافه شونده مجاری صفراوی) ← کلائزیت صنعتی

### هپاتیت

- هپاتیت:** الگوهای حاد و مزمون آسیب کبدی که توسط ویروس‌ها یا سایر موارد مثل داروها، سموم و واکنش‌های خود ایمن ایجاد می‌شود.
- هپاتیت ویروسی** شایعترین عفونت اولیه کبد است، که به دو گروه تقسیم می‌شوند:
- ✓ ویروس‌های هپاتوتروپ که به طور اولیه کبد را درگیر می‌کنند مثل هپاتیت A, B, C, ...
  - ✓ ویروس‌هایی که در جریان عفونت سیستمیک کبد را درگیر می‌کنند مثل EBV، CMV و HSV (بهویژه در نوزادان)، ویروس عامل تب زرد (که از علل مهم و خطرناک هپاتیت در مناطق گرمسیری است).

براساس اندازه ندول‌های پارانشیمی سیروز به انواع ماکروندولار (ندول‌های بزرگ‌تر از ۳ میلی‌متر) و میکروندولار (کوچک‌تر از ۳ میلی‌متر) تقسیم می‌شود.

علل سیروز شامل علل نارسایی مزمون کبدی: علل اصلی در جهان ← هپاتیت مزمون B, C, کبد چرب غیرالکلی NAFLD () و بیماری الکلی. سایر: هپاتیت اتوایمیون، بیماری‌های صفراوی، هموکروماتوز.

↖ **نکته:** همه‌ی بیماری‌های مزمون کبدی به سیروز ختم نمی‌شوند  
 تمام سیروزهای کبدی باعث بیماری End stage کبد نمی‌شوند

✓ احتمالاً پسرفت سیروز حتی در موارد کاملاً شکل گرفته به دنبال بهبود یا درمان بیماری وجود دارد.

تست‌های آزمایشگاهی در ارزیابی بیماری‌های کبدی نقش مهمی دارند. برخی از آنها عبارتند از:

۱. بروزی یکپارچگی هپاتوسیت‌ها ← LDH, ALT, AST که در التهاب هپاتوسیت‌ها افزایش می‌یابند.

۲. بروزی عملکرد هپاتوسیت‌ها ←

A. پروتئین‌های ترشح شده در خون ← آلبومین، PTT و PT  
B. متابولیسم هپاتوسیت ← آمونیاک سرم و تست تنفسی آمینوپیرین (نشانه دمتیلاسیون کبدی)

۳. بروزی عملکرد ترشحی صفرا ← مواد مترشحه در صفرا: bilirubin به غشاء پلاسمایی (آلکالن فسفاتاز، ۷ گلوتامیل ترانسفراز (GGT))

### زردی (ایکتر)

- **سندروم ژیلدات**: هیپریلی روبینی غیرکونزوگه به دلیل کاهش آنزیم گلوكورونیل ترانسفراز می‌دهد
- **سندروم دوبین چانسلون**: هیپریلی روبینی کنزوگه می‌دهد. اتوزوم مغلوب است و منجر به یک کبد سیاه رنگ شده که ناشی از متابولیت‌های آبی‌نفرین است (نه بیلی‌روبین)

### کلستاز و کلانژیت صعودی

کلستاز بدلیل نقص در ترشح صفرا از سلول‌های کبدی یا انسداد مجاری صفراوی داخل کبدی یا خارج کبدی است. (زدی و گزانتوه پوسیتی (بدلیل هیپرلیپیدمی و اختلال در ترشح کلسترول) ایجاد می‌شوند. GGT و ALP بالاست و علائم سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی را پیدا می‌کنند.

## مورفولوژی هپاتیت حاد ویروسی

در بررسی مورفولوژی هپاتیت مزمن ویروسی:

۱. نمای بافتی تعریف کننده هپاتیت مزمن ویروسی، التهاب پهلوال (ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در مناطق پورت) است.

۲. هپاتیت مرزی (precemeal) و نکروز به صورت ارتشاح التهابی در مرز پارانشیم کبدی و استرومای ناحیه‌ی پورت

۳. شاه علامت آسیب کبدی مزمن پیش‌ونده ایجاد بافت فیبروز (اسکا) است که ابتدا فیبروز پورت، سپس تیغه‌های فیبروزه میان نواحی پورت و در شدیدترین حالت به صورت سیروز است.

- برفی فضوهای مورفولوژیک افتراضی که در هپاتیت هاد یا مزمن B دیده می‌شود عبارتند از:

- (۱) نمای شیشه‌مان (ground glass appearance) که مشکل از سیتوپلاسم انوزینوفیل گرانول است که در بررسی با میکروسکوپ الکترونی، گرانول‌ها حاوی مقادیر زیادی HBSAg هستند و شاه علامت تشخیصی هپاتیت B است.

- (۲) هسته شلنی (Sanded nuclei) که ناشی از تجمع HBSAg در هسته است.

- برفی فضوهای مورفولوژیک که در هپاتیت C ماد یا مزمن مرسوم است عبارتند از: Fatty change (استئاتوز) در هپاتوسیت‌ها که در فاز حاد شایعتر است.

- (۳) پرولیفراسیون مجاری صفرایی کوچک (bile ductules)، بدون تخریب مجاری

- (۴) ارتشاح لنفوئیدی شدید و برجسته با تشکیل فولیکول‌های لنفاوی حاوی مراکز تکثیری

### هپاتیت A

در میان ویروس‌ها هپاتیت HAV بیشترین پتانسیل ایجاد ایدمی را دارد. بیماری در کودکان خفیف اما در بالغین همراه با عوارض می‌باشد.

نکته: دفع ویروس در محدوده از ۲-۳ هفته قبل تا یک هفته بعد از زردی و علائم بالینی دیده می‌شود و حضور ویروس در خون (ویرمی) گذرا می‌باشد. بنابراین انتقال HAV از طریق گیسه‌های خون نادر است و دهنگان خون از نظر این ویروس غربالگری نمی‌شوند.

تغییرات ریخت شناسی هپاتیت حاد در تمام هپاتیت‌های ویروسی یگسان است و می‌تواند شیوه هپاتیت خودایمن یا دارویی باشد، شامل:

۱. ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای در تمام انواع هپاتیت ویروسی غالب است (در هپاتیت A غلیبه با پلاسماسل است)

۲. نکروز تکه تکه یا هپاتیت لبوی در سرتاسر لبول کبد (التهاب پورت خفیف یا وجود ندارد)

۳. آسیب سلول‌های کبدی به صورت نکروز (سیتوپلاسم هپاتوسیت خالی و فقط حاوی بقاوی سیتوپلاسم) یا آپوپتوز (سلول کبدی چروکیده و به شدت قرمز با هسته فشرده یا قطعه قطعه)

هپاتیت حاد شدید: نکروز پیوسته سلول‌های کبدی در اطراف ورید مرکزی (نکروز سنتروبولار) ← شدت بالاتر: نکروز پل زننده میان ورید مرکزی و پورت ← کلابس پارانشیم

### هپاتیت مزمن

به صورت بیماری کبدی علامتدار، عودکننده و مداوم با شواهد بیوشیمیایی و سرولوژی بیش از ۶ ماه تعریف می‌شود. مهمترین عامل تعیین‌کننده ایجاد هپاتیت مزمن پیشرونده، علت (ایتیولوژی) آن است نه الگوی یافتشناسی،

در بررسی آزمایشگاهی هیریبلی روینمی، PT طولانی، هیریگامگلوبولینی و گاه افزایش خفیف آنکالن فسفاتاز دیده می‌شود.

کراپو گلبولینی نیز در ۵۰٪ موارد هپاتیت C دیده می‌شود.

نکته: علاوه بر اطلاعات بالینی و سرولوژی، بیوپلی کبدی جهت ایجاد هپاتیت مزمن ضروری است (جهت تأیید تشخیص بیماری، رد بیماری‌های همزمان و ارزیابی یافته‌های مرتبط با خطر بدینه)

**نکته:** پاسخ ایمنی میزبان به ویروس، نقش اصلی در پروگنوza عفونت دارد. در هپاتیت B مزمن، شاخص‌های سرولوزیک شامل پایدار ماندن IgG Anti-HBC و HBV-DNA، HBe Ag، HBS Ag می‌باشد.

### هپاتیت C

HCV شایعترین دلیل بیوند کبد بوده و همراه با الکلیسم مزمن عامل اصلی بیماری کبدی مزمن می‌باشد. مهمترین راه انتقال HCV انتیاد تزریقی (۳۰٪) می‌باشد. در ۴۰٪ موارد نیز علت آن نامشخص می‌باشد. در هپاتیت C حاد: سیر بالینی خفیفتر از HBV بوده و در ۳۵٪ موارد بدون علامت است. Anti-HCV Ab چند هفته تا چند ماه بعد تشکیل می‌شوند اما ایمنی موثر ایجاد نمی‌کند ارتضاح سلول‌های T، CD4+ و CD8+ سبب عفونت خودمحدود می‌شود. در مراحل ابتدایی که آنتی‌بادی منفی است، تشخیص با HCV-RNA صورت می‌گیرد (طی ۱-۳ هفته بالا می‌رود) در هپاتیت C پایدار (persistent): HCV-RNA در خون وجود دارد و ترانس آمیازها به صورت پریودیک افزایش می‌باشد. آزمایش RNA - HCV باید جهت تأیید عفونت مزمن HCV صورت گیرد.

### هپاتیت D (هپاتیت دلتا)

یک RNA ویروس خاص است که قدرت تکثیر ناقص دارد و برای ایجاد عفونت باید توسط HBSAg احاطه گردد. HDV، HBV، HCV (۱) Co infection: عفونت همزمان مزمن (۲) Super infection: عفونت تازه سوار شده HDV بر ناقل مزمن HDV در Co infection که فرم خفیفتر بیماری است باید HBV مستقر شود تا بتواند HBSAG لازم برای تولید ذرات کامل HDV را بسازد. اغلب بیماران این گروه هر دو ویروس را نابود کرده و به بهبودی کامل می‌رسند.

توجه: بیترین شاخص شناسایی Co-infection، اندازه‌گیری IgM-Anti HBC و IgM-Anti HDV می‌باشد که نشانه عفونت اخیر با HBV است و IgM-Anti HDV بیترین شاخص مواجهه اخیر با HDV است.

در Super infection در اغلب بیماران، تسریع روند هپاتیت رخ می‌دهد و طی ۴-۷ هفته به سمت هپاتیت مزمن شدید پیشرفت می‌کند. در این گروه HBSAg در سرم وجود دارد و آنتی‌بادی‌های HBSAg، IgM و IgG Anti-HDV با تیتر پایین برای چند ماه باقی می‌مانند.

IgM-Anti HAV با شروع علائم بالینی در خون ظاهر می‌شود و بیترین شاهمند تشفیض بیمه‌ای است. بعد از دوره نقاوت نیز باقی مانده و تا مدت‌ها بالا خواهد بود و دفاع اصلی علیه عفونت مجدد است.

### هپاتیت B

ویروس HBV در تمام مایعات بدن بهم مدفعه وجود دارد و رونویسی HBV به ادغام ویروس در DNA میزبان نیاز ندارد ولی HBV ادغام شده در اکثر سلول‌ها یافت می‌شود. ویروس‌های ادغام شده اغلب حذف و بازآرایی زیادی دارند و عمدتاً غیرفعال می‌شوند.

### زنوم HBV

**زنوم HBV موارد زیر را کد می‌کند:**

۱. پروتئین پیش مرکزی / مرکزی: HBcAg/HBeAg
۲. کلیکوپروتئین پوشش (envelope) که همان Ag HBS است. در سرم خاصیت ایمنی زایی دارد.
۳. DNA پلیمراز با فعالیت ترنس کریبتاز معکوس (رونویسی زنوم از Pregenomic RNA) حدواسط به نام صورت می‌گیرد.
۴. HBV-X-Protein که بعنوان یک فاکتور نسخه‌برداری برای بسیاری از ژنهای میزبان و ویروس عمل می‌کند با تنظیم بروز و تجزیه P53 می‌تواند در ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار دخیل باشد.

### شاخص‌های سرمی در هپاتیت حاد B

HBSAg، قبل از بروز علائم ظاهر شده (اوین مارکر ویروسی)، طی بیماری آشکار به اوج رسیده و سپس طی ۳-۶ ماه به سطح غیرقابل اندازه‌گیری می‌رسد.

HBsAg در سرم افزایش یافته و نشانه رونویسی فعل ویروسی هستند.

**نکته:** HBe Ag شاخصی از تکثیر ویروس، عفونت زایی و پیشرفت احتمالی به سمت بیماری مزمن می‌باشد.

IgM-Anti HBC، (مارکر اصلی سرمی عفونت حاد) کمی قبل از آغاز علائم در سرم ظاهر می‌شود که همزمان با شروع افزایش ترانس آمیازها (شاخص تخریب هپاتوسیت‌ها) می‌باشد. پس از مدت‌های طولانی IgG-Anti HBC جایگزین IgM خواهد شد.

Anti-HBS، چند هفته تا چند ماه بعد از تاپدید شدن Ag HBS قابل اندازه‌گیری می‌شود و تا آخر عمر باقی مانده، ایمنی ایجاد می‌کند.

**نکته:** در عفونت حاد، مکانیسم‌های ایمنی ذاتی با تحریک سلول‌های T CD4+ و CD8+ و تولید ایتنوفرون گامای اختصاصی ویروس، منجر به سرکوب عفونت می‌شود.

برخلاف هپاتیت ویروسی که فیروز سال‌ها بعد از آسیب تجمعی پیشونده بافت کبد رخ می‌دهد، در هپاتیت خودایمن به دنیال یک فاز حاد تخریب پارانشیم، تشکیل سریع بافت اسکار رخ می‌دهد.

## کبد چرب

تمامی طیف تغییرات کبدی در کبد چرب الکلی و غیر الکلی (NAFLD) مشابه یکدیگر و غیرقابل افتراق است شامل:

۱. استئنا توژ (تجمع چربی به ویژه در مرکز لبوی) - میکرو یا ماکروزویکولر

۲. استئنا توپهپاتیت: در هپاتیت الکلی شایعتر است. مشخصه آن شامل:

- تورم (Ballooning) و نکروز سلول کبدی (به ویژه نواحی مرکز لبوی)
- اجسام مالوی دنگ (انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی اوزینوفیلیک در سلول‌های دزنه)
- ارتضاح نوتروفیلی بر جسته

۳. استئنا فیبروز: فیروز ابتدا در نواحی مرکز لبوی شروع شده و سپس اطراف سینوزوئید، اطراف هپاتوستیت‌ها را به صورت تک تک احاطه کرده (Chicken wire fence pattern). این رشته‌های ظریف فیروزی سترال - شروع به متراکم شدن کرده تا تیغه فیروزی سترال - پورتال را تشکیل دهند. با بر جسته شدن آنها کبد ظاهری ندولار و سیروتیک به خود می‌گیرد. در ادامه تغییر ندول‌ها توسط اسکارهای جدید و در سینوزوئیدی منجر به سلید (Laennec) یا میکروندولار گلاسیک می‌شود.

فیبروز سترالوبولاو و پریسینوزوئیدال و Chicken wire فاصن الکل است.

در بررسی ماقروسکوپی کبد چرب: کبد بزرگ و نرم، زردنگ و چرب است.

در مراحل انتهایی: کبد کوچک، چروکیده، غیرچرب و قهوه‌ای و متشكل از ندول‌های سیروتیک.

**نکته:** هپاتیت مزمن دارویی از نظر بالینی و بافت‌شناسی، از هپاتیت مزمن ویروسی یا هپاتیت اتوایمیون قابل افتراق نیست.

## E هپاتیت

در سنین پس از شیرخوارگی رخ می‌دهد و اغلب در مسافرین دیده می‌شود.

از مشخصه این عفونت میان مرگ و میر بالا در زنان با اداره می‌باشد که به ۲۰٪ می‌رسد انتقال بیماری مدفعی - دهانی بوده و بیماری خود محدود است.

HEV-Ag در سیتوپلاسم هپاتوستیت در مرحله فعال عفونت قابل شناسایی است. IgM Anti-HEV و IgG در سرمه قابل ردیابی هستند و خود ویروس در مدفعه توسط میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی می‌باشد.

## هپاتیت اتوایمیون

یک هپاتیت مزمن و پیشونده با تمام تظاهرات عمومی بیماری‌های اتوایمیون است: (زمینه‌ی انتیگنی، همراهی با سایر بیماری‌های فودایمن، وجود اتوآنتی‌بادی سلامی، پاسخ به درمان‌های سرگوچگر ایمنی).

تظاهر بیماری به صورت حاد شایع است. مشابه بیماری‌های اتوایمیون دیگر در زنان شایعتر بوده و شاخص‌های سرولوژیک بیماری‌های ویروسی یافت نمی‌شود.

این بیماری براساس نوع اتوآنتی بادی به ۲ زیرگروه تقسیم می‌شود:

◦ نوع I: افزایش ANA (آنتی‌بادی ضددهسته‌ای) و ASMA (آنتی‌بادی ضدعضله صاف) که در اغلب در زنان مسن رخ می‌دهند.

◦ نوع II: آنتی‌بادی ضد میکروزوم کبدی کلیوی سلول (Anti-LKM) و آنتی‌بادی ضد سیتوزول یک کبدی (Anti-LC1) که در اغلب در گودکان و نوجوانان رخ می‌دهد.

تظاهرات پاتولوژیک مشخصه هپاتیت اتوایمیون:

۱. نکروز و التهاب شدید لولار کبدی (به صورت **للایع** با مناطق نکروز پیوسته اطراف ورید مرکزی یا پل زنده) + کلایس پارانشیم کبدی

۲. ارجح بودن سلول‌های پلاسماسل (در هپاتیت ویروسی، لنفوسيت‌ها و در هپاتیت الکلی نوتروفیل‌ها غالباً هستند.)

۳. تشکیل **(۹) اوت**‌های هپاتوستی

## بیماری کبد چرب غیرالکلی

### (Non alcoholic fatty liver disease) NAFLD

شایعترین بیماری کبدی متابولیک و شایعترین علت افزایش اتفاقی ترنس آمینازهای سرمی است که ممکن است به صورت استاتوز یا استئتو هپاتیت غیرالکلی (NASH) بروز یابد.

### فاکتورهای همراه در NASH و NAFLD (که از اجهاز)

سندروم متابولیک می باشدند از:

(۱) مقاومت به انسولین (بیشترین رابطه رانشان می دهد)

(۲) دیابت تیپ ۲ یا سابقه خانوادگی آن

(۳) چاقی

(۴) دیس لیپیدی (هیبرترمی گلیسریدیمی، افزایش LDL کاهش HDL)

**نکته مهم:** وجود دیابت تیپ ۲ و چاقی بهترین عوامل پیشگویی کننده شدت فیروز و پیشرفت بیماری می باشدند.

## بیماری های متابولیک ارثی

شامل ویلسون، هموکروماتوز، کمبود  $\alpha_1$  آنتی تریپسین، کلستاز نوزادی و سندروم رای می باشدند. بیماری مزمن کبدی باعث تجمع آهن و کلستاز انسدادی مزمن باعث تجمع مس در کبد می شود.

## بیماری کمبود $\alpha_1$ آنتی تریپسین

### ( $\alpha_1$ AT-deficiency)

یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با سطح بسیار پایین  $\alpha_1$  آنتی تریپسین سرمی، کلستاز نوزادی و نیز هپاتیت، سیروز و آمفیزم ریوی پان آسینار بزرگسالی مشخص می شود.

$\alpha_1$ -AT یک گلیکوپروتئین کوچک است که عمدها در هپاتوسیت‌ها ساخته می شود و عملکرد اصلی آن، مهار پروتازها به خصوص الاستاز نوتروفیل‌هاست که در محل التهاب آزاد می شود.

در بررسی میکروسکوپی:  $\alpha_1$ -AT: تجمع یافته در

هپاتوسیت‌ها در رنگ آمیزی معمول (هماتوکسیلین و ائوزین)

به صورت الکلوزیون‌های گلیکوپلیپلاسمی گرد تا

بیضی دیده می شوند، که رنگ آمیزی PAS (پریودیک

اسیدشیف) قویا مثبت است (به صورت گرانول‌های قرمز

پلیپلاسمی مشاهده می شود) و مقاوه به دیاستاز است.

## سندروم Reye

با مجموعه‌ای از علائم:

۱- تغییر چربی در کبد و استاتوز میکروزیکولار ۲ - انسفالوپاتی، ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری‌ها، مشخص می شود  
عمدها در اطفال زیر ۴ سال که در ۴ روز گذشته بیماری ویروسی را تجربه کرده‌اند و آسبرین دریافت نموده‌اند مشاهده می شود.  
در مراحل آغازین، تحریک‌پذیری و خواب‌آلودگی، استفراغ شدید و هپاتومگالی دیده می شود و یافته‌های آزمایشگاهی مثل بیلی روپین، آمونیاک و ترانس آمینازها طبیعی هستند. در ۲۵٪ موارد بیماری به سمت کما پیش‌رفت کرده و افزایش سطح بیلی روپین، آمونیاک و ترنس آمینازهای سرمی دیده می شود.

## در بررسی مورفولوژیک:

در کبد، استئاتوز میکروزیکولار یافته کلیدی است.

میتوکندری‌های بزرگ پلیومورفیک و نابودی اجسام متراکم

دیده می شود.

در مغز، ادم، تورم آستروسیتی و تغییرات میتوکندریایی مشابه کبد دیده می شود. اما التهاب وجود ندارد.

در عضله قلبی، عضله اسکلتی و کلیه‌ها نیز تغییر چربی و تغییرات میتوکندریایی خفیف تراز کبد دیده می شود.

سندروم Reye در راینر ۲۰۱۸ بیان نشده است ولی به علت اهمیت فراوان و طرح سوال در سال‌های گذشته این مطلب در کتاب حفظ شده است)

اجسام مالوری دنک در موارد زیر دیده می شود:

۱- هپاتیت الکلی

۲- ویلسون

۳- استاز صفراء

۴- هپاتوسلولار کارسینوما (HCC)

اجسام مالوری در هموکروماتوز دیده نمی شود

هموکرو ماتوز ارنی	ویلسون (دزنسانس هپاتولنگیکولار)
<p>درگیری کبد</p> <p>مشاهده گرانولهای (زد- طلایی) هموسیدرین ابتدا در سیتوپلاسم هپاتوцит‌ها (شروع از اطراف فضای پورت) و سپس در این تیوم مجاری صفرایی و سلول‌های کوپفر در غیاب التهاب سیروز میکرون‌دولا (در ۱۰۰٪ موارد بیماری پیشرفت)</p> <p>سیروز و افزایش خطر کارسینوم هپا‌سلولار</p> <p>کبد بزرگ و به رنگ شکلاتی قیوه‌ای</p>	<p>مشاهده گرانولهای (زد- طلایی) هموسیدرین ابتدا در سیتوپلاسم هپاتوцит‌ها (شروع از اطراف فضای پورت) و سپس در این تیوم مجاری صفرایی و سلول‌های کوپفر در غیاب التهاب سیروز میکرون‌دولا (در ۱۰۰٪ موارد بیماری پیشرفت)</p> <p>سیروز و افزایش خطر کارسینوم هپا‌سلولار</p> <p>کبد بزرگ و به رنگ شکلاتی قیوه‌ای</p>
<p>اختلال در جذب عناصر</p> <p>محتوای یوسون فلزی در وزن خشک کبد</p>	<p>نقص در دفع صفرایی مس به دلیل جهش ژن ATP7B</p> <p>بیش از <math>\mu\text{g}/\text{g}</math> ۱۰/۰۰۰ (نرمال <math>&lt;1000\mu\text{g}/\text{gr}</math>)</p>
<p>درگیری ارگان‌های دیگر</p>	<p>پانکراس: پیگماتاسیون و رسوب هموسیدرین در سلول‌های آسینی، جزایر و گاه فیبروز بینایینی و آتروفی پارانشیم، دیابت (در ۸۰-۷۵٪ بیماری پیشرفت)</p> <p>قللب: کاردیومگالی، رسوب هموسیدرین در میویت‌ها فیبروز بینایینی پیوست؛ پیگماتاسیون ناشی از ۱. رسوب هموسیدرین در مامکروفاژها و فیبرولاست درم ۲. تولید ملانین در اپیدرم (در ۷۵-۸۰٪ بیماری پیشرفت)</p> <p>مفصل: رسوب هموسیدرین در پوشش سینویال منجر به سینوپیت‌حداد و رسوب پیروفسفات کلسیم منجر به سودوگات می‌شود. (نفرس کاذب)</p> <p>بیضه: آتروفی می‌شود اما معمولاً تغییر رنگ نمی‌دهد.</p>
<p>رنگ‌آمیزی اختصاصی</p>	<p>بروسین بلو (prussian blue) که آهن را به رنگ آبی نمایان می‌کند</p> <p>رودانین برای مس و اورسین برای سرولوپلاسمین</p>
<p>تشخیص بیوشیمیایی</p>	<p>آفرازش شدید آهن و اشایع ترانسفرین استاندارد؛ مقدار آهن کبد در بیوپسی کبدی</p> <p>کاهش سرولوپلاسمین سرم، آفرازش ترشح ادراری مس (اختصاص‌ترین) + آفرازش مس کبد (حساس‌ترین)</p> <p>سطح همان <math>\text{SLR}</math> ارزش نداد (بالا- پایین - طبیعی)</p>
<p>درمان</p>	<p>D- پنی‌سیلامین (ترکیبات اتمالی مس)</p> <p>فلبوتومی دوره‌ای - ترکیبات اتمالی آهن</p>

## (۲) کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)

این بیماری با التهاب و فیبروز انسدادی مجاری صفوایی داخل و خارج کبدی و به دنبال آن، دیلاتاسیون مجاری غیردرگیر (نمای دانه تسبیمی به دلیل نواحی تنگ و اتساع نامنظم در MRI و ERCP) مشخص می‌شود.

بیماری در مردان شایعتر بوده و میانگین سن برخورد ۳۰ سالگی (دهه ۵-۳) است.

در بررسی میکروسکوپی: تغییرات در مجاری بزرگ داخل و خارج کبدی که نمای مشخصه آن کلانژیت فیبروزان مجاری صفوایی است که با **فیدروپوست پیازی** و **متهدالملکا** اطراف مجاری، آتروفسی مجاری صفوایی و ارتشاع ففیف لتفوپلیتی مشخص می‌شود.

در نهایت این ماجرا مسدود شده و نمای اسکار سنگ قبر (Tomb stone scar) را ایجاد می‌کند.

به دلیل نمونه برداری ناموفق در بیوپسی، تشخیص عدتاً به وسیلهٔ تصویربرداری است.

علت بیماری نامشخص است اما همراهی آن با گولیت اولوس-اتیو، در ۷۰٪ موارد و برخی آلل‌های HLA-DR، P-ANCA، حضور سلول‌های T در اطراف مجاری همگی بر منشاء ایمونولوژیک بیماری تأیید می‌کنند.

همراهی با فیبروز خلف صفاق و پانکراتیت نیز دیده می‌شود.

در ۱۰-۱۵٪ مبتلایان طی ۵ سال کلانژیوکارسینوم رخ می‌دهد. درمان، پیوند کبد می‌باشد. (برخلاف PBC درمان دارویی بدون تأثیر است)

**تظاهره:** افزایش پایدار آلکالن فسفاتاز + خستگی، خارش و زردی (P - ANCA (آنتی‌بادی ضد نوتروفیلی سیتوپلاسمی با الگوی پری‌نوکلئار) در ۸۰٪ بیماران در سرم یافت می‌شود.

## (۱) کلانژیت صفوایی اولیه (PBC)

در گذشته سیروز صفوایی اولیه گفته می‌شد اما به دلیل اینکه اکثر بیماران به سمت سیروز پیش نمی‌روند، کلانژیت صفوایی اولیه در حال حاضر گفته می‌شود.

یک بیماری اتوایمیون به صورت تخریب التهابی و **غیداچکی** مجاری صفوایی داخل کبدی کوچک تا متوسط است.

بیماری در زنان شایعتر بوده و حداقل شیوع آن در ۴۰-۵۰ سالگی است.

## بررسی میکروسکوپی:

۱. تخریب مجاری صفوایی بین لبوی به صورت فعال توسط التهاب لتفوپلاسماسی با یا بدون تشکیل **گرانولوم (Florid duct lesion)** که تشخیصی است

۲. به دنبال آسیب، واکنش داکتولار و سپس فیبروز سپتال (تینه‌ای) پورت-پورت (میان دو فضای پورت مجاور) رخ میدهد.

۳. در نهایت تعدادی به سمت سیروز و کلستاز شدید پیش می‌روند.

۴. توزیع بیماری **patchy** (تکه تکه) است (یک مجاری صفوایی منفرد درگیر در کنار مجاری سالم)

تشخیص بیماری با بیوپسی کبدی تأیید می‌شود که **فلایچه florid lesion** مجاری صفوایی تشخیصی است.

در بررسی سرومی: در بیش از ۹۰٪ بیماران افزایش سطح آنتی‌بادی فدمیتوتندزی (AMA). باز می‌شود که بسیار تشخیصی است.

دیگر یافته PBC: سلول T اختصاصی برای آنزیم‌های میتوکندریال ویژه.

سطح آلکالن فسفاتاز و کلسترول در اغلب بیماران افزایش می‌یابد و هیپربیلی روبینمی پدیده‌ای دیررس می‌باشد. خارش شدید شایع است.

**همراهی با بیماری‌های اتوایمیون** چون سندروم شوگرن، اسکلرودرمی و تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید بیماری سلیاک، پدیده رینود و گلومرولوپاتی غشایی نیز مشاهده شده است.



## اختلالات گردش خون کبد

### تروموبوز ورید کبدی (سندرم بودکیاری)

ناشی از تروموبوز ورید هپاچیک می‌باشد. علت آن پلی‌سیتیمی و را (شایعترین)، PNH، بارداری و مصرف OCP است. به سه صورت حاد (احتمال نارسایی کبدی)، تحت حاد یا مزمن (هپاتوسپلنومگالی، آسیت، واریس مری) دیده می‌شود. در نهایی میکروسکوپی احتقان و نکروز مرکز لوبولی مشاهده می‌گردد.

### تروموبوز ورید پورت

ناشی از عفونت حفره صفاق، پانکراتیت، اختلالات ترومبوژنیک و تهاجم عروقی بدخیمی‌های درگیر کننده کبد است. در نتیجه اتفاقیت نوزادی، ترومبوز ورید پورت و بدنیال آن ارگانیزاسیون و فیبروز لخته، اسپلئومگالی و خونریزی از واریس مری رخ می‌دهد. کبد نرمال است. ترومبوز حاد در یک شاخه وریدپورت داخل کبدی منجر به انفارکتوس نمی‌شود و به جای آن ناحیه‌ای با حدود مشخص، قرمز آبی رنگ به نام انفارکت زان (Zhan infarct) دیده می‌شود که فاقد نکروز هپاتوسیتی است. و تنها آتروفی هپاتوسیتی و احتقان سینوزوئیدی دیده می‌شود.

### پلیوزیس

به گشاد شدن سینوزوئیدهای داخل کبدی به علت استفاده از استروتید-های آناتومیک (شایعترین)، دانازول، تاموکسیفن و OCP گفته می‌شود. بدون علامت یا خونریزی یا نارسایی کبدی است و بهبودی با قطع عوامل پاتوژنیک حاصل می‌شود. نوع باسیلاری آن در اثر ضایعه عروقی کبدی ناشی از بارتونلا که معادل کبدی آنزیوماتوز باسیلاری پوستی است، رخ می‌دهد.

### انسداد شریان هپاتیک

قطع جریان خون شریان هپاتیک، به علت خونرسانی دوگانه کبد، همیشه سبب انفارکتوس و نکروز ایسکمیک نمی‌شود.

**نکته:** استثناء ترومبوز شریان کبدی در کبد پیوندی است که منجر به از دست دادن بیوند خواهد شد.

### احتقان غیرفعال و نکروز مرکز لوبولی

narasaii سمت (است قلب جبران نشده منجر به احتقان غیرفعال کبد می‌شود).

narasaii للمت هپا قلب و هایپوکسی، منجر به تغییرات ایسکمی و نکروز (نکروز سنتری لوبولار) می‌شود.

## ندول‌های کبدی

### هیپرپلازی فوکال و ندوال (FNH)

نوعی رژنرسانس ندوال در پاسخ به آسیب عروقی موضعی است و نوبلاسم محسوب نمی‌شود اغلب در زنان سنین باروری دیده می‌شود و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهد.

در بورسی ماگروسوکوپی: ندوال‌هایی با حدود مشخص اما فاقد کپسول واضح در کبد غیرسیروتیک دیده می‌شود.

**اسکار مرکزی** نکروز (قتله ستاره‌های شکل) سفید خاکستری که تیقه‌های فیبروز به صورت شعاعی از آن به محیط گسترش می‌یابند.

در میکروسکوپی اسکار مرکزی همراه با عروق بزرگ غیرطبیعی و واکنش داکتوولار در امتداد اسکارهای محیطی شعاعی دیده می‌شود که توسط هپاتوسیت‌های طبیعی هایپرپلاستیک احاطه شده است.

**نکته:** در ۲۰٪ موارد FNH همراهی با همانزیوم کاورنوس کبدی دیده می‌شود.

## تومورهای کبد

### تومورهای کبدی:

- **فوش خیم:** همانزیوم، هپاتوسولولار آذنوم

- **بدفیم:**

- ثانویه

۲. اولیه: هپاتوسولولار کارسینوما (و زیر گروه کارسینوم فیبرولامال)، کلانزیوکارسینوما، آنزیوسارکوم

**نکته:** شایع‌ترین تومور خوش خیم کبد، همانزیوم کاورنوس می‌باشد که مشابه سایر قسمت‌های دیگر بدن است، شایع‌ترین نوبلاسم کبد، متاستازها می‌باشند.

## تومورهای بدخیم کبد

- HCC در مردان شایعتر از زنان می‌باشد. شایع‌ترین زمینه برای بروز HCC، بیماری‌های مزمن کبدی است.
- اغلب موارد **HCC** ناشی از هپاتیت C در زمینه سیروز رخ می‌دهد.
- تمامی الگوی‌های HCC تمایل فراوان برای **تهاجم به عروق** مثل ورید پورت و ورید اجوف تحتانی دارند. (متاستاز لنفنود ناشایع است).

**نکته:** افزایش  $\alpha$ -فیتوبروتئین علاوه بر HCC، در سیروز، هپاتیت مزمن، نکروز ماسیو کبد، بارداری طبیعی - دیسترس یا مرگ جنین، تقاضن لوله عصبی (انانسفالی - اسپایانیوفیدا) و تومورهای Cells HCC دیده می‌شود. افزایش  $\alpha$ FP در ۵۰٪ بیماران مبتلا به HCC پیشرفته رخ داده و در کانسرهای تمایز یافته مراحل اول و ضایعات پیش‌بدهیم حساس و اختصاصی نمی‌باشد.

**نکته:** معمولاً HCC در زمینه سیروز رخ می‌دهد اما جهت ابتلا به HCC وجود سیروز ضروری نیست. در HCC متاستازهای داخل کبدی (تهاجم عروقی با انتشار مستقیم) به صورت ندول‌های کوچک ستاره‌ای شکل در اطراف یک توده اصلی بزرگ دیده می‌شود.

تهاجم عروق - لنفاوی و **تهاجم به عصب** هر دو در **کلانژیوکارسینوم** شایع است.

## هپاتوسلوار آدنوما

عمدتاً در خانم‌های جوان در سن باروری که OCP مصرف می‌کنند دیده می‌شود. و با قطع مصرف پسرفت خواهد کرد. گاه خونریزی داخل شکمی مرگ بار رخ می‌دهد. در بررسی **ماکروسکوپیک**: ندول‌های زرد - سبز رنگ (رنگ صفرای) با حدود کاملاً مشخص و عمدتاً در زیر کپسول کبد دیده می‌شود.

در بررسی **میکروسکوپیک**: صفحات و طناب‌های مشابه هپاتوسیت طبیعی همراه با عروق فراوان شریانی و وریدی، قادر فضناهای پورت دیده می‌شود.

آدنوم‌های دارای موتاسیون  $\beta$ -catenin خطر تبدیل به HCC را دارند.

کلانژیوکارسینوم HCC (هپاتوسلوار کارسینوم)		
منشاً سلولی	هپاتوسیت	کلانژیوستهای مجرای صفاراوی داخل و خارج کبدی
ریسک فاکتورها	هپاتیت B, C، سیروز الكلی، آفلاتوكسین حاصل از آسپيرژیلوس فلاوووس، هموکروماتوز، ویلسون و کمبود آلفا-۱ آنتی تریپسین، چاقی، سندروم متابولیک و NAFLD	کلانژیت اسکلرورزان اولیه، بیماری‌های فیبروستیک درخت صفرایی، توروتراست، کلونورکیس سینیزیس، هموکروماتوز ارثی، کمبود $\alpha$ AT
اختلالات زننده	۱. چهش کسب عملکرد در B کاتنین ۲. چهش غیرفعال کننده در P53	
ظاهر ماکروسکوپی	توده منفرد بزرگ یا متعدد پراکنده یا نمای رشد ارتشاخي	- خارج کبدی: به صورت ندول سفت خاکستری یا منتشر ارتشاخي یا پوییشی شکل - داخل کبدی: انتشار در ملول مجرای پورت
نمای میکروسکوپی	صفهات هپاتوسیت‌ها یا <b>تایپکولاژ</b> به صورت نوارهای خضمی شیشه هپاتوسیت‌های طبیعی یا به شکل غدد کاذب شیشه کانال‌های صفرایی	آدنوکارسینوم‌های تولید کننده موسین با تمایز خوب تا متوسط بوده، به صورت ساختارهای غددی یا اولمایی که توسط سلول‌های این تیالی بدخیم پوشیده شده‌اند به صورت مشخص <b>الستزومای دسموپلاستیک (متراکم)</b> ایجاد می‌کند.



### کارسینوم کیسه صفرا

شایعترین بدخیمی مجاری صفرایی خارج کبدی است. در دهه هفتم زندگی دیده می‌شود و در زنان اندکی شایعتر است. مهمترین عامل خطر سرطان کیسه صفرا است که در ۹۵٪ موارد همراه با کاتسرو وجود دارد که همراه با عوامل عفونی با ایجاد التهابات مزمن و مکرر منجر به تغییر شکل بدخیمی می‌شوند. در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات به صورت رشد ارتضاحی (شایعتر) یا اگزوفیتیک رشد می‌کنند. ضایعات ارتضاحی منجر به افزایش سخامت و سفتی شدید (Scirrhous) جدار کیسه صفرا می‌شوند. ضایعات پولیپوئید زودتر علامتدار می‌شوند. نوع پولیپوئید پروگنوز بهتری دارد.

**در بررسی میکروسکوپی:** اغلب از نوع آذنوکارسینوم (۹۵٪) بوده و از تمایز پایبلری تا تمایز اندک متغیرند. ۵٪ از نوع SCC یا آذنوسکواموس و تعداد کمی کارسینوئید هستند.

علائم تومور تدریجی و غیرقابل افتراق از علائم کوله‌لیتیازیس می‌باشد.

### ضایعات پیش‌بدهیم HCC

HCC غالباً در زمینه‌ی ضایعات پیش‌بدهیم رخ می‌دهد شامل: آذنوکبدی، دیسپلازی سلولی به شکل Large Cell و Small Cell و High grade و Low grade ندول‌های دیسپلاستیک مبحث کارسینوم فیبرولامالر و کلانژیوکارسینوم ناف کبد از کتاب رایینز ۲۰۱۸ حذف شده است.

### بیماری‌های کیسه صفرا

#### کوله سیستیت حاد

التهاب کیسه صفرا است و توزیع آن کاملاً به موازات سنگ‌های کیسه صفرا می‌باشد.

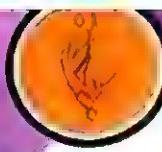
در بررسی ماکروسکوپی کوله سیستیت حاد: کیسه صفرا بزرگ، سفت، قرمز بنفش رنگ است. لایه‌ای از فیبرین در سطح سروزی و گاه اگزودای چرکی دیده می‌شود. ۹۰٪ سنگ حضور دارد. جدار کیسه معمولاً ضخیم، ادھار و پرخون است و در موارد شدیدتر نکروتیک و سیاه رنگ می‌باشد.

**در بررسی میکروسکوپی:** الگوی غیراختصاصی التهاب حاد، شامل ادم، ارتضاح لکوستی، احتقان عروقی، تشکیل آبse یا نکروز و کانگرن دیده می‌شود.

#### کوله سیستیت هزمن

در بررسی ماکروسکوپی: اندازه کیسه صفرا کوچک، بزرگ یا طبیعی است.

در بررسی میکروسکوپی: تغییرات اندک می‌باشد. لایه‌های زیرمخاط و ساب سروزا به علت فیبروز ضخیم بوده و ارتضاح لنفوسيت در جدار دیده می‌شود. حفره دار شدن اپیتلیوم مخاطی به سمت داخل جداره کیسه صفرا (لایه‌ی عضلانی): سلینوس‌های (اکی تانسکی)- آتشوف می‌گویند.



## اختلالات پانکراس

## بیماری‌های التهابی پانکراس

پانکراتیت مزمن		پانکراتیت حاد	تعیین
التهاب طولانی مدت منجر به تخریب برگشت ناپذیر پارانشیم اگزورکرین پانکراس و تشکیل اسکار، در مراحل انتهایی جزایر لانگرهانس نیز از دست می‌رود.		التهاب برگشت ناپذیر بافت پانکراس	
- مصرف طولانی مدت الكل (شايعترین) - انسداد مجرای پانکراس توسط سنگ، تومور، پانکراس دو شاخه، سودوسیست - پانکراتیت گرمیسری (مرتبط با سوه تعذیه) - پانکراتیت مزمن مرتبه با جهش CFTR - پانکراتیت ارثی (جهش در SPINK1 و جهش 1 PRSS1) - ایدیوپاتیک (۴۰%)		- انسداد مجرای صفوایی و الكل (شايعترین) - انسداد مجرای پانکراس توسط تومور- پانکراس دو شاخه، آسکاریس داروها مثل دیورتیک تیازیسی، آزاتیوپرین، استروئن، سولفونامید، فورزماید، متیل دوپا، پنتامیدین و پروکائین آمید - عفونتها مثل اوریون، کوکساکی، مایکوبلاسم، اختلالات متابولیکی مثل هیپرتری گلیسریدمی، هیپرپاراتیدوئیدیسم، هیپرکلسیمی - ایسکمی، علت ترومبوز، آمبولی، واسكولیت و شوک - ترموما مثل اسیب ایاترورنیک - جهش‌های ارثی در زن آنژیمهای پانکراس (PRSS 1) یا مهار کنندگان آنها (مثل SPINK1): پانکراتیت مکرر شدید از دوران کودکی (۲۰-۱۰%) - ایدیوپاتیک (۲۰-۱۰%)	علل
حملات مکرر پانکراتیت حاد		فعال شدن نامناسب آنزیم‌های پانکراس	پاتوژن
- هیبروز پارانشیم - کاهش تعداد و اندازه آسینی‌ها (فقدان آسینی) یک نمای ثابت است - اتساع مجرای و کلسیفیکاسیون - آتروفی، هیپرپلازی و متاپلازی سنگفرشی ای تیوم مجرای - ارتshaw التهابی هژمن - گاه اتصال جزایر باقیمانده که در ظاهر بزرگ به نظر می‌رسد. - جزایر لانگرهانس بدون تغییر باقی می‌ماند	- ادم ناشی از نشت عروق - ارتshaw التهابی هاد - تخریب عروق خونی و خونریزی - تخریب پروتولیتیک پارانشیم - نکروز چربی - پانکراتیت هموراژیک  موارد خفیف: ادم + کاتون‌های <b>۳۵٪</b> شدید: پانکراتیت نکروزان: درگیری آسینی، مجرای و جزایر و عروق خونی (مناطق نکروز چربی سفید گچی در بین مناطق سیاه قرمز خونریزی) + گاه نکروز چربی امتنوم و مزانتر روده	مورفولوژی	



## پانکراتیت اتوایمیون

### نوبلاسم‌های پانکراس

تومورهای پانکراس  
(۵%) Cystic •

۱. سیستادنوم سروزی

۲. نوبلاسم‌های موسینی

۳. نوبلاسم‌های پایپلری موسینی ایتراداکال (IPMN)  
Solid: آدنوکارسینوم پانکراس •

### سیستادنوم سروزی

۲۵٪ نوبلاسم‌های کیستیک پانکراس را دربرمی‌گیرد. عمدتاً در دهه ۷ زندگی رخ داده و در (زنان) دو برابر شایع‌تر است. اغلب حاوی جهش VHL می‌باشند.

در بررسی ماقروسکوپی: کیست‌های گوچک هاوی مایع شفاف و (رد که) (باین) دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک کوچک مفروش از اپی‌تلیوم همچبینی هاوی گلیکوژن (سیتوپلاسم (وشن) و فاقد آتیپی دیده می‌شوند.

### نوبلاسم‌های موسینی سیستیک

عدمتأ در (زنان) و به صورت توده‌ای بدون درد با رشد آهسته در تنفس یا ده پانکراس دیده می‌شود.

در بررسی ماقروسکوپی: کیست‌ها بزرگ، چند حفره‌ای و حاوی موسینین پسبندگ غلیظ هستند.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک مفروش از اپی‌تلیوم استوانه‌ای موسینین، در استرومای متراکم سلولار شبیه به استرومای تفمدان (مهم) دیده می‌شوند. کیست‌های موسینی بر اساس آتبی سلولی و ساختار اپی‌تلیوم به صورت دیلسلیلاری درجه پایین، متوسط یا شدید طبقه بندی می‌شوند.

**نکته:** برخلاف کیست‌های سروزی تا یک سوم ممکن است با آدنوکارسینوم مهاجم همراه باشند.

نوعی از پانکراتیت مزمن است (پانکراتیت لنفوپلاسماسیتی اسکلروزان) به صورت:

۱. ارتضاح شدید ساول‌های لنفوپلاسماسیتی، IgG4 مثبت

۲. فیبروز گردبادی (swirling fibrosis) •  
۳. ونولیت

در واقع جزئی از IgG4 related disease می‌باشد تشخیص این نوع اهمیت دارد زیرا به درمان استروژنیدی پاسخ می‌دهد.

### سودوسیست پانکراس

عارضه شایع پانکراتیت حاد است (مناطق نکروز میعانی توسط بافت فیبروز احاطه می‌شود و فاقد پوشش اپی‌تلیوم است، به همین دلیل کیست کاذب می‌گویند).

محتویات کیست پر از آنزیم‌های پانکراس است (آسپیراسیون مایع ممکن است تشخیصی باشد)

۷۵٪ کیست‌های موجود در پانکراس را شامل می‌شود (۱۵-۲۵٪ کیست‌های پانکراس نوبلاسمی هستند). عمدتاً منفرد بوده و در داخل پانکراس، یا بافت‌های اطراف مثل خلف صفاق، بین معده و کولون عرضی یا کبد دیده می‌شوند.

سودوسیست‌ها بدنیال دیواره‌دار شدن نکروز چربی همورازیک توسط بافت فیبرو تشکیل می‌شوند به صورتی که حاوی بقایای نکروتیک است و توسط بافت گرانولاسیون و فیبروز احاطه شده و فاقد لایه اپی‌تلیال پوشاننده هستند.

آنها اغلب خودبخود بهبود می‌یابند اما گاه دچار عفونت ثانویه می‌شوند.

## نئوپلاسم‌های پاپیلوی موسینی اینتراداکتال (IPMN)

برخلاف نئوپلاسم‌های موسینی این ضایعات در هر دان شایعتر بوده و بیشتر در سرپانکراس دیده می‌شوند. ضایعات عمدتاً در مجاور اصلی پانکراس رخ می‌دهند و **فاقد استرومای سلولار** موجود در نئوپلاسم‌های موسینوس کیستیک می‌باشند.

شبیه نئوپلاسم‌های موسینی درجات متفاوتی از دیسپلازی را نشان می‌دهند و زیرگروهی از ضایعات با آدنوکارسینوم مهاجم همراهند (به ویژه کارسینوم کولونید پانکراس) حدود ۷۰٪ دارای جهش GNAS می‌باشند.

### کارسینوم پانکراس

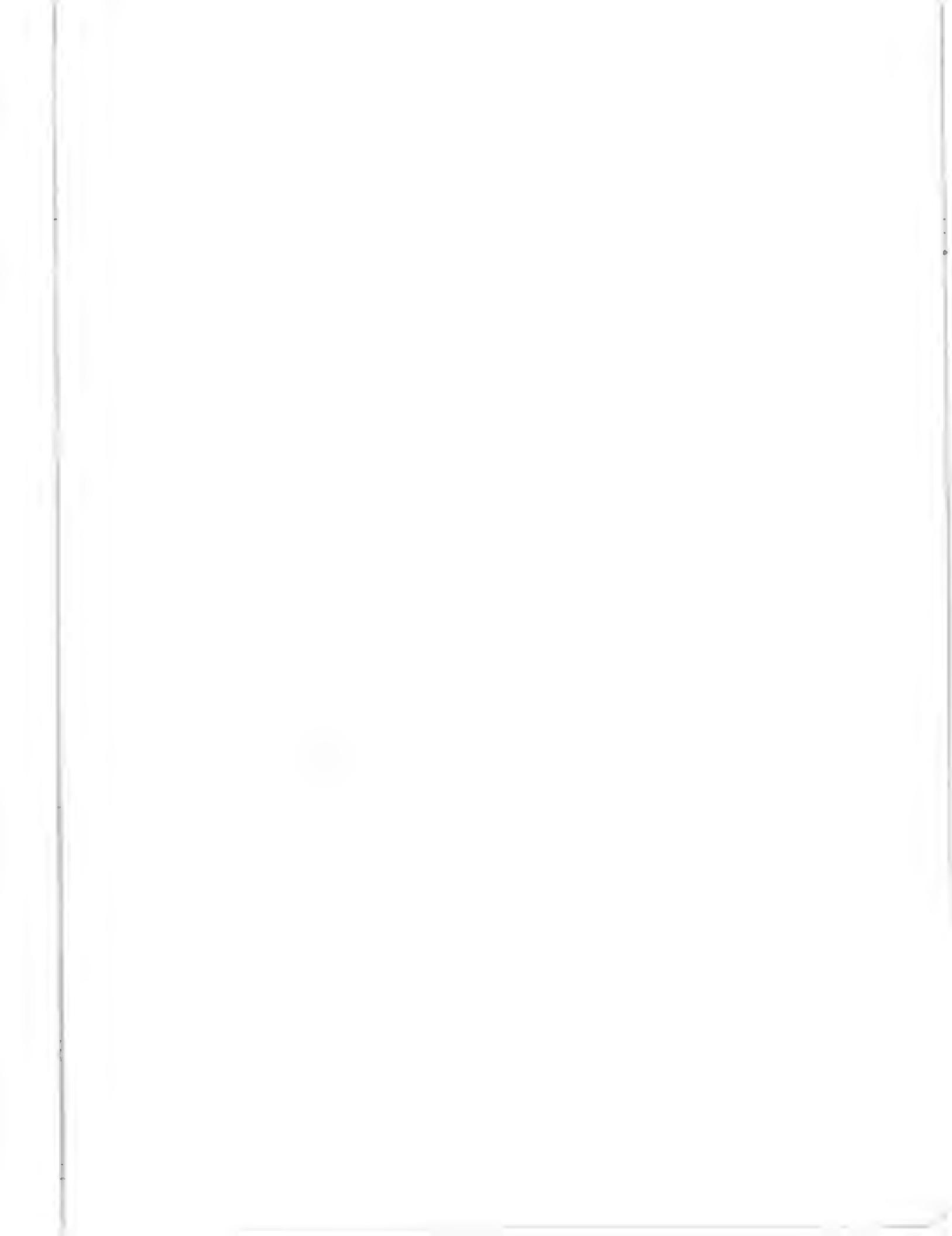
آدنوکارسینوم مجرایی مهاجم پانکراس عمدتاً در افراد مسن ۶۰-۸۰ سال دیده می‌شود.

#### ◆ ریسک فاکتورها:

- ۱- **عوامل انتیگی:** شایعترین جهش‌ها به ترتیب زمانی وقوع و شیوع در SMAD4, P16, K-RAS و P53 دیده می‌شود.
- ۲- **عوامل محیطی:** سیگار قوی ترین عامل محیطی است. پانکراتیت مزمن و دیابت نیز خطر بدخیمی پانکراس را افزایش می‌دهند. **جهش KRAS** شایع‌ترین انکوژن است و به صورت زودرس و حتی در ضایعات پیش‌بدخیم رخ می‌دهد.

#### ◆ پاتوژنز:

سرطان پانکراس عمدتاً از مجرای مشاه می‌گیرد و از نوع آدنوکارسینوم می‌باشد. سلول‌های اپیتیلیا مجاور کوهک و داکتول‌ها تغییرات نئوپلاستیک غیرمهاجم (ضایعات پیش‌ساز) PanIN آتیپی مختلف و سپس تغییرات تهاجمی را نشان می‌دهند که با IPMN متفاوت است و ویژگی‌های ژنتیکی مشترک با آدنوکارسینوم مهاجم دارد و اغلب در مجاورت کارسینوم مهاجم نیز یافت می‌شوند. در بررسی ماکروسکوپی مکان‌های شیوع بدخیمی‌های پانکراس بترتیپ عبارتند از: نمل (۴۰٪)، منتشر (۲۰٪)، تنہ (۱۵٪)، دم (۵٪) تودها سفید - خاکستری بوده و اغلب قوام سفت، شکل ستاره‌ای با حدود نامنظم دارند (به علت واکنش دسموپلاستیک).



کلیه و مجاری جمع کننده

فصل دهم

# کلیه و مجاری جمع‌کننده

کمپلکس‌های اینمنی در میکروسکوپ نزدیک نمی‌شوند اما در میکروسکوپ الکترونی، به صورت رسوبات یا توده‌های الکترون دنس، در ساب اندوتیال، ساب اپی‌تیال یا مزانژیوم دیده می‌شود.

کمپلکس اینمنی در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت رسوبات گرانولار (از دیاد حساسیت تیپ III) مشاهده نمود.

پس از رسوب کمپلکس‌های اینمنی در کلیه، انتشار لکوسیت به داخل گلومرول و تکثیر سلول‌های اندوتیال، مزانژیال و اپی‌تیال جداری رخ می‌دهد. کمپلکس‌های اینمنی توسط منویت‌ها و سلول‌های مزانژیال فاگوسیت و تجزیه شده و سبب التهاب فروکش می‌کند.

## ۲) نفریت ناشی از کمپلکس اینمنی در جای In situ

### (از دیاد حساسیت تیپ II)

در این نوع نفریت بدنیال واکنش مستقیم آنتی‌بادی با آنتی‌زن نامحلول و ثابت گلومرولی (جزای غشاء اپی‌تیال) یا مولکول‌های کاشته شده در گلومرول (مثل مولکول‌های کاتیونی، DNA، محصولات باکتریالی) آسیب رخ می‌دهد. (مثل سندرم گودپاسچر).

رسوبات مزبور در میکروسکوپ نوری قابل رویت نبوده و در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس عمدتاً الگوی خطی (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌زن‌های ثابت) و الگوی گرانولار (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌زن‌های کاشته شده) مشاهده می‌شود.

**نکته:** کمپلکس‌های رسوب یافته در مناطق پروگزیمال GBM یا غشای اپی‌تیال گلومرولی (یعنی نواحی اندوتیال و زیر اندوتیال)، واکنش التهابی را در گلومرول تحریک می‌کنند در حالیکه کمپلکس‌های مستقر در ناحیه دیستال GBM (اپی‌تیال و زیراپی‌تیال) عمدتاً غیرالتهابی هستند.

اجزای دیواره مویرگ گلومرولی عبارتست از:

- ۱) سلول اندوتیال سوآفادرا
- ۲) غشای اپی‌تیال گلومرول (GBM): مشکل از سه لایه است: لایه مرکزی ضخیم (لامینا دنسا)، لایه نازک داخلی (lamina rara interna) و لایه نازک خارجی (lamina rara externa) GBM حاوی کلاژن (عمدتاً تیپ IV)، لامینین، فیبرونکتین و پروتوگلیکان‌های پلی‌آنیونیک است.

۳) پودوسيت‌ها: اپی‌تیالوم احتشای کبسول بومن است. در بین زوائد پاپی، دیافراگمی نازک، مشکل از نفرین مشاهده می‌شود. (نفرین یک گلیکوپروتئین ترنس ممبران و جزء اصلی شکاف‌های دیافراگمی بین زوائد پاپی مجاور است و همراه با پروتئین‌های دیگر از جمله پودوسين نقش مهمی در حفظ عملکرد تراوایی GBM دارد.)

۴) سلول‌های مزادیومی: این سلول‌ها دارای خواص انقباضی، فاگوسیتیک، تولید ماتریکس و کلاژن و تولید مدیاتورهای فعال بوده و توانایی تکثیر نیز دارند.

## بیماری‌های گلومرولی

گلومرولونفریت‌ها با ۳ مکانیسم ایجاد می‌شوند:

### ۱) نفریت ناشی از کمپلکس اینمنی در گردش

#### (از دیاد حساسیت تیپ III)

آنتی‌زن می‌تواند به ۲ شکل باشد: اندوآن (گلومرولوباتی SLE) یا اگ‌زوآن (متعقب عفونت استریتوکوک، هپاتیت B، مalaria، ترپونماپالیدوم، HIV). آنتی‌زن هر چه که باشد کمپلکس‌های آنتی‌آن - آنتی‌بادی در گردش تشکیل شده و در گلومرول به دام می‌افتد و با واسطه کمپلمان یا مستقل از آن سبب آسیب می‌شود.

آنتی‌زن هر چه که باشد کمپلکس‌های آنتی‌آن - آنتی‌بادی در گردش تشکیل شده و در گلومرول به دام می‌افتد و با واسطه کمپلمان یا مستقل از آن سبب آسیب می‌شود.



### (۳) بیماری‌های گلومرولی ناشی از فعال سازی

#### کمپلمان

علت آن ایجاد اتوآنتی‌بادی‌های اکستابی علیه اجزای کمپلمان است. Dense deposit disease و HUS بیماری‌هایی هستند که در این دسته قرار می‌گیرند.

#### انواع بیماری‌های گلومرولی

##### ◆ سندروم‌های نفروتیک (NS):

با پروتئینوری شدید ( $3/5\text{g/day}$ ), هیپوالبومینم، ادم شدید، هیرپلیبیدمی و لیپیدوری مشخص می‌شود.

مادته ابتدایی، اختلال در مدار مویرک‌های گلومرول است که منجر به افزایش تراوایی نسبت به پروتئین‌های پلاسمایی می‌شود.

مهمترین اختلالات اولیه منجر به سندروم نفروتیک، گلومرولوپاتی ممبرانو (در بزرگسالان) و نفروز لیپوئید (در اطفال) است. در عین حال شایعترین علل سیستمیک سندروم نفروتیک، لوپوس اریتماتو، دیابت و آمیلوئیدوز می‌باشند.

(۱) بیماری تغییر انداز یا نفروز لیپوئید (MCD): شایعترین علت سندروم نفروتیک در کودکان است. افزایش فشار خون دیده نمی‌شود و از دست دادن پروتئین محدود به پروتئین‌های کوچک (عمده آلبومین) است (Selective proteinuria) است. احتمالاً فاکتورهای مشتق از سلول T، باعث از دست رفتن زوائد پایی پودوسيت‌ها می‌شود.

در میکروسکوب نوری هیچ یافته‌ای وجود ندارد (طبیعی). سلول‌های لوله نزدیک مملو از پروتئین و چربی هستند.

در میکروسکوب الکترونی از بین ملتشر (واائد پایی) پودوسيت‌ها دیده می‌شود ( تنها اختلال گلومرولی )

بیش از ۹۰٪ کودکان به درمان استروئید پاسخ داده اما دو سوم عود می‌کنند. کمتر از ۵٪ موارد با بیماری مزمن و عدم پاسخ به استروئید احتمالاً FSGS بوده‌اند.

**(۲) گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS):** با ابتلاء برخی از گلومرول‌ها و نه همه آنها (فوکال) و درگیری بخشی از گلومرول (سگمنتال) مشخص می‌شود.  
که نکته: درگیری بخشی از یک گلومرول، سگمنتال و درگیری بخش وسیعی از یک گلومرول، گلوبال نامیده می‌شود. اگر بیش از ۵۰٪ گلومرول‌ها گرفتار شوند درگیری فوکال بوده و اگر تعداد زیادی گلومرول ( $<50\%$ ) درگیر شوند گرفتاری دیفیوز خواهد بود.  
پاتوزن: عامل آغازگر FSGF آسیب به پودوسيت‌ها (آسیب اپی‌تیالی می‌باشد.

#### علل FSGS:

- علل اولیه (جهش در زن اسکلت سلولی پودوسيت‌ها مثل پودوسين):  $20\%-30\%$  موارد

- علل ثانویه (شایع‌تر): مهمترین علل:

✓ نفروپاتی HIV

✓ نفروپاتی معتادین به هروئین

که نکته: اختلاف FSGS از MCD به عنوان علت سندروم نفروتیک در اطفال اهمیت دارد زیرا سیر بالینی شدیدتر، احتمال بروز هماچوری و HTN در FSGS شایع‌تر و پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید فعیف می‌باشد. پروتئین اوری از نوع غیرانتفاہی می‌باشد و طی ۱۰ سال به سمت ESRD پیشرفت می‌کند و تعدادی به دنبال بیوند عود می‌کند.

در بروسی میکروسکوپ نوری: تغییر اساسی **ضدپیه شدگی منتشر GBM** است.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات **گرانولولایمونوگلوبولین** و کمپلمان در طول **GBM** مشهود است. در میکروسکوپ الکترونی: افزایش ضخامت **GBM** ناشی از (رسوبات ساب اپیتلیال دیده می‌شود که از یکدیگر توسط برآمدگی‌های کوچک و نیزه‌ای شکل ماتریکس **GBM** جدا می‌شوند (الگوی **dome & spike**). با پیشرفت بیماری، رسوبات کاتابولیزه و محوشده و حفراتی در **GBM** بر جا می‌مانند. در مراحل پیشرفت‌تر، گلومرول اسکلروزه و هیالینیزه خواهد شد. به علاوه، از دست رفتن زواید پایی پودوسیت نیز دیده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ نوری، گرفتاری گلومرول‌های مجاور مدوا لا (Juxtamedullary) به صورت **افزاریش ماتریکس هیالینیزه**، **کلپس لومن موریگها**، توده‌های هیالان (هیالینوزیا) و ماکروفازهای کف آلووده حاوی قطرات لبید دیده می‌شود. در مراحل پیشرفته گلومرول کاملاً اسکلروز، بوده (Global Sclerosis) همراه با آتروفی توپول و فیبروز بینابینی دیده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات **IgM** و کمپلمان در نواحی هیالینوز (رسوب توده‌های هیالین) مشاهده می‌شود.

✓ در میکروسکوپ الکترونی: آسیب پودوسیت‌ها و از دست رفتن زواید پایی آنها علامت اصلی FSGS است (MCD) مانند

برخلاف بیماری **MCD**، پروتئینوری غیرانتفاہی است و به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهد.

#### ۴) گلومرولونفربیت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN):

- برخی فقط با هماجوری و پروتئینوری غیرنفروتیک و تعدادی به صورت نفروتیک - نفربیتیک ظاهر می‌یابند (۵۰%).
- در کل پروگنوز نوع **MPGNI** ضعیف است (۴۰% ESRD)

#### • **MPGN تیپ I:**

شایعتر بوده (دو سوم موارد) و احتمالاً توسط **کمپلکس ایمنی** در گردش ایجاد می‌شود که غالباً آنتی زن اولیه شناخته شده نیست. برخی علل شناخته شده (علل ثانویه) عبارتند از:

**HBV ✓**  
**HCV ✓**

لوبوس اریتماتو، بیماری‌های مژمن کبدی  
شانته‌های آلوود دهلیزی - بطنی

✓ عفونی‌های باکتریایی مژمن همراه با آنتی زنی دایمی یا دوره‌ای

#### • **(Dense deposit disease) II MPGN**

یک سوم موارد را شامل می‌شود و اختلال اساسی، فعالیت بیش از حد کمپلمان است. (به دلیل وجود **C3 Nephritic Factor**) که می‌تواند از مسیرهای فرعی کمپلمان را فعال کند.

#### :Collapsing FSGS

یک واریان مورفوЛОژیک FSGS است که مشخصه آن **کلپس** و **اسکلروز** تمام گلومرول و **هیپرپلازی پودوسیت‌ها** است. علت آن درونزاد یا HIV بوده بیماری شدید و با پروگنوز بسیار بد ایجاد می‌کند.

#### ۳) گلومرولونفربیت ممبرانو (MGN):

ممولا بالغین ۳۰ تا ۶۰ ساله با سیر آرام و پیشرفت آهسته علل:

الف) اولیه: شایعترین علت، ایدیوباتیک (اولیه) است (۸۵٪ موارد): به واسطه اتوآنتی‌بادی علیه آنتی زن پودوسیت (PLA2R)

ب) ثانویه:

۱. عفونت‌ها: HBV، مalaria، شیستوزومیاز، سیفیلیس

۲. توموژهای بدفهمیم: کارسینوم ریه، کولون، ملانوم

۳. افتلالات خودایمنی: SLE

۴. داروهای: پنی‌سیلامین، کابتوریبل، NSAID

۵. نمک‌های غیرآلی: طلا - جیوه

پاتوژن: گلومرولونفربیت مژمن **کمپلکس ایمنی** به واسطه‌ی **Ab** درجا (*in situ*) علیه آنتی زن اندوئن یا آنتی زن خارجی کاشته شده در گلومرول.

تظاهرات کلاسیک آنها در میکروسکوپ نوری شبیه به MPGН تیپ I است. در **میکروسکوپ ایمونوفلورسانس**، رنگ پذیری روشن مویرگهای مزانزیال و گلومرولی از نظر C3 دیده می‌شود.

- در **میکروسکوپ الکترونی** در C3GN : رسوب‌های موومی با تراکم الکترونی بالا در مزانزیوم و ساب اندوتیلیوم دیده می‌شود.

- **نمای بیماری رسوب متراکم در میکروسکوپ الکترونی**

در اثر رسوب C3 لامینادنسا و فضای ساب اندوتیلیال به ساختمانی نامنظم و با تراکم بالا تبدیل می‌شود.

**پاتولوژی:** تنظیم نامناسب کمپلمان به دلیل اختلال ارشی یا اکتسابی مسیر فرعی کمپلمان: C3NF یا جهش فکتور H و I (فاکتورهای تنظیم کمپلمان) یا آنتی‌بادی علیه فاکتور H.

#### ◆ سندروم‌های نفریتیک:

سندروم نفریتیک با آغاز هاد هماچویی، پروتئینوری ففیف تا متوسط، درجاتی از ازوتمی و الیکوئی و افزایش فلتشار فون مشخص می‌شود.

آنچه زن محرك ممکن است اگزوژن (بدنبال عفونت استرپتوکوک، پنوموکوک، استافیلوکوک، اوریون، سرخک، آبله مرغان، هپاتیت B و C) یا اندوژن (نفریت لوپوسی) باشد.

گلومرولونفریت پرولیفراطیک و متلتسل مشخصه سندرم‌های نفریتیک است که با تکثیر متشر سلول‌های گلومرولی و اغلب ارت翔 لکوستی همراه هستند.

(1) **گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوک (PSGN)** PSGN کلاسیک ۱ تا ۴ هفته بعد از بیبودی فارنژیست یا عفونت پوستی با استرپتوکوک β همولیتیک گروه A، Rخ می‌دهد. به صورت ادم، ازوتمی، هایپرترشن، هماچوری واضح (تظاهر سندروم نفریتیک حاد) تظاهر می‌یابند.

پاتولوژی: فعل شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک به دنبال رسوب کمپلکس ایمنی در گلومرول رخ می‌دهد.

در میکروسکوپ نوری: هر دو نوع (I, II) خصوصیات مشابه دارند. گلومرول‌ها بزرگ شده و نمای لبوالار داشته، و **تکثیر سلول‌های مزانزیال** (labular accentuation) اندوتیلیال و ارت翔 لکوستی را نشان می‌دهند.

- **GBM** **قدیمی** شده و شکاف دار بمنظیر می‌رسد که در رنگ آمیزی نقره یا پریودیک اسید شیف (PAS) ظاهر دو جداره شبیه خط آهن (tram track) را نشان می‌دهد.

- در **میکروسکوپ ایمونوفلورسانس** :

◦ MPGН I : رسوبات C3 با الگوی گرانولار نامنظم دیده می‌شود و اغلب IgG, C1q, IgG نیز وجود دارد. (نشانه پاتولوژی کمپلکس ایمنی و فعالیت کلآلک (کمپلمان))

- MPGН II : فقط C3 به صورت کانون‌های خطی - گرانولار در غشای پایه و در مزانزیوم به صورت تجمعات حلقوی (Mesengial ring) (Mesengial ring) وجود دارد. C1q, IgG و C4 معمولاً دیده نمی‌شود. (نشانه مسیر فرعی کمپلمان)

در **میکروسکوپ الکترونی**:

- MPGН I : رسوبات الکترونی دنس مجرزا در ساب اندوتیلیال دیده می‌شود.

- MPGН II : به دلیل رسوب ماده‌ای متراکم (با منشاء ناشناخته) لامینادنسا و فضای زیر اندوتیلیال GBM به صورت نواری شکل و نامنظم و با تراکم بالا دیده می‌شود (علت نامگذاری Dense deposit disease) در MGN، رسوب ساب اپیتیلیال و در MPGН رسوب ساب اندوتیلیال مشاهده می‌شود.

#### گلومرولوپاتی C3

شامل دو بیماری رسوب متراکم (MPGN تیپ II) و گلومرولونفریت C3 است. افتراق با توجه به نمای آنها در میکروسکوپ الکترونی است.



در میکروسکوپ نوری: گلومرول‌ها ممکن است طبیعی باشند یا پهن شدگی مزانژیال و التهاب را به صورت سگمنتال (GN) فوکال پرولیفراتیو یا منتشر (GN مزانژیو پرولیفراتیو) یا کرستیک نشان دهند.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: علامت اصلی، رسوب IgA در مزانژیوم است. (همراه با C3 و فقدان C1q)

در میکروسکوپ الکترونی: رسوبات متراکم در مزانژیوم دیده می‌شود.

**نکته:** برخی بیماری‌برگر را نوع محدود پوربورای هنخ شوئن لاین می‌دانند. (بیماری سیستمیک با درگیری گوارشی، مفصلی و پوستی علاوه بر درگیری کلیه)

(۳) نفریت‌های ارثی به انواعی از بیماری‌های گلومرولی شامل سلدرم آلپورت و بیماری غشاء پایه نازک گفته می‌شود که به علت چesh در زن‌های کدکننده پروتئین‌های GBM ایجاد می‌شود. مهمترین مورد آن سلدرم آلپورت است که با نفریت همراه با کری عصبی و اختلالات چشمی از جمله در رفتگی عدسی، کاتاراکت خلفی و دیستروفی قرنیه مشخص می‌شود. افراد مبتلا در سنین ۵-۲۰ سالگی به علت هماچوری و پروتئینوری و نارسایی کلیوی به پزشک مراجعه می‌کنند.

بیماری از نظر توارث ناهمگون بوده و هر سه توارث وابسته به X (شایسته)، اتوزوم غالب و اتوزوم مغلوب می‌تواند دیده شود. در توارث وابسته به X چesh در زن سازنده زنجیره ۰۵ کلاژن تیپ ۴ وجود دارد که مردان را بیشتر و شدیدتر از زنان مبتلا می‌کند.

**نکته:** بیماری غشاء پایه نازک شایع‌ترین علت هماچوری دائمی با سیر خوش‌خیم به نام همامپوری فامیلی فوشن فیم است.

در میکروسکوپ نوری: شاخص‌ترین تفسیر، افزایش منتشر سلولاریتی در همه گلومرول‌ها است (GN منتشر) تکثیر و تورم سلول‌های مزانژیال و اندوه‌تلیال همراه با انتشار التهابی نوتروفیل و منوسیت دیده می‌شود. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات کمپلکس ایمنی G و کمپلمان پا نمای گرانولا در دیواره مویرگ و بعضی نواحی مزانژیوم دیده می‌شود که معمولاً طی ۲ ماه پاک می‌گردند.

در میکروسکوپ الکترونی: عمدتاً رسوبات کمپلکس ایمنی به صورت Sub epithelial hump (شبیه کوهان شتر) در GBM دیده می‌شود. در تعداد کمی با آسیب شدیدتر تشکیل گرست (هلال) در گلومرول دیده می‌شود. **کاهش کمپلمان سرم** شایع است. (مهم)

(۴) نفروپاتی (Berger's Disease) IgA سندروم نفریتیک و شایع‌ترین بیماری گلومرولی در جهان است که با بیوپسی کلیه تشخیص داده می‌شود. بیماری در اطفال و جوانان روی می‌دهد و با هماچوری واضح یا میکروسکوپی ۱-۲ روز پس از عفونت دستگاه تنفسی (و با شیوع کمتر عفونت دستگاه گوارش) مراجعت می‌کنند. هماچوری هر چند ماه یکبار عود می‌کند و اغلب بیماری با کمربند همراه است.

نفروپاتی IgA با اختلال در تولید و پاکسازی IgA1 (یک نوع IgA با گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی) همراه است. در ۵۰٪ موارد سرم افزایش نشان می‌دهد کمپلمان طبیعی است. در اینجا مسیر آلتراستیو کمپلمان فعال شده و سایر اجزای اولیه کمپلمان نقشی ندارند. (به دلیل رسوب C3 و فقدان C4 و C1q (اجزای اولیه کمپلمان))

**نکته:** IgA نفروپاتی بهطور ثانویه در بیماری سلیاک و سیروز رخ می‌دهد.

أنواع آن:

١. ایدیوباتیک
٢. عارضه‌ی هر یک از انواع GN ناشی از کمپلکس اینمی:
  - ✓ لوپوس اریتماتو (PSGN)
  - ✓ پس از عفونت
  - ✓ هنخ شوئن لاین و IgA نفروپاتی

**(۳) با فقدان کمپلکس (pauci immune) RPGN III :**

اینمی یا آنتی‌بادی علیه GBM در میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلورسانس مشخص می‌شود و مشخصاً ANCA در سرم یافته می‌شود. برخی جزئی از یک واسکولیت سیستمیک مثل پلی‌آنزیت میکروسکوپی یا وگتر می‌باشد.

**کنکه مهـم:** پروگنووز در RPGN به تعداد هلال‌ها (Crescent) بستگی دارد. بیمارانی که کمتر از ۸۰٪ گلومرول هایشان هلال دارد پروگنووز بهتری نسبت به سایرین با درصد بالاتر هلال دارند.

در بررسی میکروسکوپیک: در اغلب گلومرول‌ها هلال (crescent) دیده می‌شود که از تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم جدار بسمن، ارتضاح منوسیت و ماکروفاز و قرارگیری رشته‌های فیبرین در بین سلول‌ها به وجود می‌آید. یک نوع تکثیر سلولی خارج حلقه‌های مویرگی می‌باشد. (extracapillary)

در RPGN تیپ I در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رنگ-پذیری فقط شدید برای IgG و C3 در طول GBM دیده می‌شود.

در GBM تیپ II الگوی رسوب گرانوله در دیده می‌شود

در RPGN تیپ III، رنگ آمیزی‌ها منفی است. فقط در RPGN تیپ II در میکروسکوپ الکترونی ممکن است کمپلکس اینمی با تراکم الکترونی بالا در گلومرول دیده شود.

در کل وجود پارکی در GBM در میکروسکوپ الکترونی نیز مطرح کننده RPGN است.

در میکروسکوپ نوری: گلومرول‌ها حتی تا اواخر بیماری طبیعی به نظر می‌رسند. با پیشرفت بیماری اسکلروز گلومرول و عروقی، آتروفری توبولار و فیروز بینایی دیده می‌شود.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوب اینمی وجود نذاذ.

در میکروسکوپ الکترونی: در ابتدا GBM نازک به نظر می‌رسد در مراحل بعدی غشای پایه گلومرول‌ها در برخی نقاط ضخیم می‌شود لامینا دنسا شکافدار شده و نمای سبد بافتی شده (Basket Weave) به خود می‌گیرد. (نمای سندروم آپورت)

برخلاف سندروم آپورت، تنها یافته‌ی مورفولوژی بیماری غشای پایه نازک، نازک شد ملتشر و یگدست غشای پایه گلومرولی است.

◆ گلومرولونفریت سریعاً پیشرونده (کروستیک) (RPGN) :

یک افتلال بالیلی با ویژگی‌های سندروم نفریتیک همراه با کاهش پیش‌رونده عملکرد کلیه و الیگوری شدید است (یک شکل اتیولوژیک خاص از GN نیست). که در عرض چند هفته تا چندماه منجر به نارسایی پیش‌رونده کلیوی می‌شود.

RPGN علل متعددی دارد که اغلب به علت آسیب ایمونولوژیک رخ می‌دهد و در سه گروه تقسیم‌بندی می‌شود:

**(۱) RPGN I :** از نوع ازدیاد حساسیت تیپ II (با واسطه آنتی‌بادی GBM) بوده و با رسوبات فقط IgG و C3 روی GBM مشخص می‌شود.

أنواع آن:

- ✓ ایدیوباتیک

✓ گودپاسچر (درگیری همزمان ریه به صورت خونریزی ریوی): آنتی‌بادی علیه غشای پایه مویرگ الونولی.

**(۲) RPGN II :** از نوع ازدیاد حساسیت تیپ III (ناشی از کمپلکس اینمی) بوده با رسوبات گرانوله کمپلکس اینمی (الگوی مشخصه Humpy – bumpy) مشخص می‌شود. این نوع، ۴۴٪ موارد RPGN را دربرمی‌گیرد. در میکروسکوپ الکترونی رسوبات پراکنده دیده می‌شود.



در بررسی میکروسکوپیک: تغییرات غیراختصاصی بوده در سایر اختلالات توبولی بینایینی همچون نفروپاتی آنالزیک نیز دیده می‌شود. تغییرات عبارتند از:

- (۱) فیروز بینایینی و ارت翔 لنفوسيت، پلاسماسل و گاه نوتروفیل
- (۲) اتساع توبول‌ها همراه با آتروفی اپی‌تلیوم پوشاننده آن؛ گاه توبول‌های متسع حاوی Cast های PAS مثبت صورتی برآق تا آبی بعنوان Cast کولوتیدی دیده می‌شوند که یادآور بافت تیروئید بوده لذا به آن **تیروئیدیزاپیون** می‌گویند.
- (۳) تغییرات عروقی مشابه آرتربولواسکلروز هیالن
- (۴) گلومرول‌ها گرچه اغلب طبیعی هستند ولی گاهی گلومرولواسکلروز نشان می‌دهند.

### تفصیل حاد دارویی

بیماری حدود ۱۵ روز (۴۰-۲ روز) پس از مصرف دارو، با تب، آنوزینوفیلی، بشورات پوستی، هماچوری، با یا بدون پروتئینوری و لکوسیتوری بروز می‌کند. محتمل ترین وقایع در پاتوزن بیماری این است که دارو به عنوان هایپتن عمل می‌کند. دارو هنگام ترشح توسط توبول به برخی از عناصر توبول‌ها به صورت کووالانسی اتصال یافته و ایمونوژن می‌شود (ازدیاد حساسیت تیپ I)، بدنبال آن واکنش ایمنی با تولید IgE (ازدیاد حساسیت تیپ I) یا با واسطه سلول T (ازدیاد حساسیت تیپ IV) رخ می‌دهد. پنی‌سیلین‌ها، ریفارپین، دیورتیک‌ها، PPIs (امپرازول) و NSAIDs از مهمترین داروهای عامل هستند.

در بررسی میکروسکوپی: ادم شدید همراه با ارت翔 لنفوسيت و لکوسیت بخصوص آنوزینوفیل دیده می‌شود. گلومرول‌ها طبیعی هستند بجز در مصرف NSAID که گرفتاری گلومرول با از دست رفتن زواید پایی پدوسیت و سندروم نفروتیک همراه (تغییرات شبیه MCD یا MGN) است.

### بیماری‌های توبولار و بافت بینایینی

#### تفصیل توبولی - بینایینی (TIN)

به گروهی از بیماری‌های التهابی کلیه که به طور اولیه توبول و بافت بینایینی را درگیر می‌کنند اطلاق می‌شود. گلومرول‌ها ممکن است عاری از بیماری باشند یا در انتهای سیر بیماری مبتلا گردند.

#### پیلونفریت حاد:

در بررسی ماکروسکوپیک: بیماری ممکن است یک طرفه یا دو طرفه باشد. کلیه مبتلا اندازه طبیعی یا بزرگ شده داشته و آبسه‌های مجرزا، پرجسته و زرد رنگ منتشر در سطح آن مشهود است.

در بررسی میکروسکوپیک: **نکره میهانی** مشخصه بافتی پیلونفریت حاد است. نکره چرکی یا تشکیل آبسه در کلیه از مراحل بعدی دیده می‌شود. التهاب در مراحل اولیه محدود به بافت بینایینی است اما سپس آبسه به داخل توبول‌ها پاره شده، تجمعات نوتروفیل در داخل نفرون‌ها و تشکیل WBC Cast دیده می‌شود.

شکل دوم و نادر پیلونفریت، **نکره پایپلای** است. عوامل خطر آن دیابت، انسداد دستگاه ادراری و آنمی سیکل سل است. از مجموعه‌ی نکره ایسکمیک و نکره چربی نوک هرم‌های کلیه است (پایپلای کلیه) درگیری لوکال یا منتشر پایی‌ها وجود دارد. در نمای میکروسکوپی نکره انقادی و ارت翔 نوتروفیل در نوی پایپلای‌ها دیده می‌شود.

#### پیلونفریت مزمن:

التهاب بافت بینایینی کلیه همراه با ایجاد اسکار و دفرمیتی سیستم پیلوکالیسیل است و به دو صورت دیده می‌شود: پیلونفریت انسدادی مزمن، پیلونفریت مزمن همراه با ریفلاکس (شایعتر) در بررسی ماکروسکوپیک: درگیری ممکن است یک یا دو طرفه باشد. حتی در درگیری دو طرفه کلیه‌ها به طور یکسان آسیب ندیده و اسکار غیر قرینه است.

**نکته:** در گلومرونفریت مزمن و نفرواسکلروز خوش خیم کلیه‌ها به طور قرینه دچار چروکیدگی می‌شوند. علامت اصلی پیلونفریت مزمن ایجاد اسکار در لگنچه، کالیس‌ها یا هر دو است که منجر به صاف شدن نوک پایی‌ها و دفرمیتی کالیس‌ها می‌شود.

یافته دیگر Cast‌های پروتئینی ( شامل پروتئین‌های هورسفال، هموگلوبین و سایر پروتئین‌های پلاسمایی است) و در ATN با آسیب crushing، کاست حاوی میوگلوبین در توبول‌های دیستال و مجرای جمع کننده است.

در یافته بینایینی نزارتشاه انها و ادم دیده می‌شود. ممکن است پارگی غشاء پایه توبول هم ایجاد شود.

(Tubulorrhesis)

در ATN نفروتوکسیک: بیشترین حد نکروز در توبول پروگزیمال دیده می‌شود و غشاها پایه عموماً دست تخرورده هستند. خصوصیات مورفولوژیک اساساً بین دو نوع ATN مشابه می‌باشد.

### بیماری‌های عروقی کلیه

#### نفرواسکلروز خوش‌خیم (آرتربیولواسکلروز هیالن)

به اسکلروز شریان‌های کوچک و آرتربیول‌های کلیه گفته می‌شود که شدیداً با هایپرتنشن مرتبط است. در سن بالای ۶۰ سال شایع بوده شدت آن در حضور دیابت و فشار خون افزایش می‌باشد.

در بررسی ماکروسکوپیک: کلیه‌ها به صورت متقارن آتروفیه هستند، با سطح گرانولر شبیه چرم دانه‌دار (grain leather).

در بررسی میکروسکوپیک: تغیر آناتومیک اصلی، آرتربیولواسکلروز هیالن (افزایش ضخامت همگن و صورتی رنگ هیالن دیواره آرتربیول‌ها) است که منجر به محوشدن لumen مرگ می‌شود.

تغییرات عروقی منجر به ایسکمی شده و تمامی ساختارهای کلیه، آتروفی ایسکمیک نشان می‌دهند. در موارد پیشرفت، گلومرول‌ها هیالینزه می‌شود آتروفی توبول، فیبروز بینایینی، و ارتشاج لنفوسيتی پراکنده وجود دارد. در عروق خونی بزرگتر (شریان‌های قوسی و بین لوبی)، «هیپرپلازی فیبروالاستیک»، به صورت دو تابی شدن لایه الاستیک داخلی و افزایش ضخامت فیبروز مدیا و ضخیم شدن اینتیما مشاهده می‌شود.

#### نفروپاتی آنالزیک‌ها

در مصرف مقادیر فراوان مسکن‌ها و ترکیب آنها با هم، اولین پدیده نکروز پایپلا و دومین حادثه نفریت بینایینی پاراشیم کلیه است.

در بررسی ماکروسکوپی: پایپلاهای نکروزیک بعلت تجمع مواد حاصل از تجزیه فناستین و سایر پیگمان‌های شبیه لیبووقوشین، زرد - قهوه‌ای به نظر می‌رسند.

در بررسی میکروسکوپی: در مناطق نکروز انقادی، کلسیفیکاسیون دیستروفیک دیده می‌شود. در کورتکس مجاور پایپلاهای نکروزه، آتروفی توبول، فیبروز بینایینی و التهاب مشاهده می‌شود.

عروق کوچک در پایپلاها و زیرمخط دستگاه ادراری، افزایش ضخامت غشای پایه ( PAS مثبت) را نشان می‌دهند

**نکته:** سوم مصرف آنالزیک سبب افزایش میزان بروز کارسینوم

ترنیشنال لکنجه یا مثانه می‌شود.

این مطلب در راینر ۲۰۱۸ بیان نشده است به علت اهمیت مطلب در سال‌های گذشته در کتاب حفظ شده است.

#### نکروز توبولی حاد (ATN)

مشخصه آن تخریب سلول‌های اپی‌تیال توبول‌ها، کاهش حاد در عملکرد کلیه به همراه کست‌های گرانولر و سلول‌های توبولی در ادرار است.

شایع‌ترین علت نارسایی حاد کلیه (ARF) است، دو نوع است:

۱. ایسکمیک ATN

۲. نفروتوکسیک ATN

حوادث اصلی در بیماری‌زایی هر دو نوع ATN، آسیب توبولی و اختلال جریان خون عروقی است.

در بررسی مورفولوژی: در ATN ایسکمیک، نکروز در بخش مستقیم توبول نزدیک و بخش ضخیم بالارونده شایع‌تر است اما هیچ قسمی از توبول‌های پروگزیمال یا دیستال در امان نیستند.

تغییرات توبول‌ها شامل: محوشدن حاشیه‌ی مساوکی لوله نزدیک، تاول و ریزش سلول‌های حاشیه‌ی مساوکی، واکوتولیزاسیون و جدا شدن سلول‌ها از غشای پایه توبولی و ریزش به داخل ادرار.

## بیماری‌های کیستیک کلیه

منشأ کیست در کلیه، توبول‌های کلیه است.

### کیست‌های ساده (Simple Cyst)

ضایعات منفرد یا متعدد که مفروش از غشای نازک حاوی یک لایه اپی‌تیلیوم مکبی یا پهنه یا آتروفیک بوده و توسط مایع شفاف پر شده‌اند.  
عمدتاً در کورتکس کلیه یافت می‌شود.

### کیست‌های اکتسابی مرتبط با دیالیز

در کلیه‌های بیماران مبتلا به ESRD با سابقه دیالیز طولانی، ایجاد می‌شوند. هم در کورتکس و هم در مدلولا ممکن است دیده شوند. خطر آنها بروز آدنوم یا آدنوکارسینوم در دیواره کیست است.

### بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوژوم غالب (بزرگسالان) (ADPKD)

این بیماری با کیست‌های متعدد در هر دو کلیه و در هر سطحی از نفرون (از توبول تا مجاری جمع کننده، گاه کیسول بومن و کلافه گلومرولی) مشخص می‌شود.

بیماری از نظر زیستیکی، هتروژن بوده توسط حداقل دو ژن اتوژوم غالب با نفوذ بالا به ارث می‌رسد که عبارتند از:

- ✓ ژن 1: PKD1 (در ۹۰-۸۵٪ موارد) بر روی کروموزوم ۱۶
- ✓ ژن 2: PKD2 (در ۱۰-۱۵٪ موارد) بر روی کروموزوم ۴

**نکته:** جهش در یکی از دو ژن، فنتوپ مشابهی را ایجاد می‌کند. شایعترین شکایت بیمار درد پهلو است. هماچوری نیز شایع است. مهمترین عوارض بیماری، UTI و HTN هستند، به صورت همراه آنوریسم بری حلقه ویلیس و خونریزی ساب‌آراکتوئید نیز ممکن است دیده شود.

در بورسی میکروسکوپیک: کلیه‌ها بسیار بزرگ و حاوی کیست‌های متعدد بدون پارانشیم بینایی مملو از مایع شفاف، کدر یا هموراژیک هستند.

در بورسی میکروسکوپی، کیست‌ها عمدتاً پوشش آتروفیک داشته و مقداری پارانشیم بینایی در بین آنها پراکنده است. فشار کیست‌ها می‌تواند منجر به آتروفی ایسکمیک باشد کلیه شوند.

### نفرواسکلروز بدخیم

نتیجه افزایش فشار فون بدفیم (BP>200/120mmHg) در عروق سراسر بدن، آرتربیولواسکلروز بدخیم و اختلال کلیوی ناشی از آن است که نفرواسکلروز بدخیم نامیده می‌شود. سندروم کامل: ادم پایی، انسفالویاتی، اختلال قلبی عروقی و نارسایی مشخص کلیوی.

در بورسی میکروسکوپیک: کلیه‌ها اندازه طبیعی یا کاهش یافته دارند و خونریزی‌های پتشی مانند سرسوزنی و کوچک در سطح کورتکس به آن نمای گزش گی (Flea-bitten) می‌دهد.

نمای میکروسکوپی نفرواسکلروز بدخیم:

۱. نکروز فیبرینوئید در آرتربیول
۲. نمای پوست پیازی در سلول‌های انتیما که به آن آرتربیولواسکلروز هیپرپلاستیک (منجر به باریک شدن لumen آرتربیول‌ها و انسداد آنها می‌شود) می‌گویند.
۳. نکروز و لخته درون عروق گلومرول

### میکروآنژیویاتی‌های ترومبوتیک (TMA)

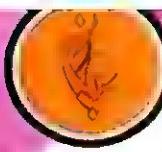
مشخصه آنها ترومبوز عروق کوچک است که با تربیاد بالینی آنها همواییک میکروآنژیویاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه تظاهر می‌یابند. مهمترین این بیماری‌ها، HUS و TTP است.

#### نمای میکروسکوپی TMA:

- ۱- ترومبوز در مویرگ‌های گلومرولی و آرتربیول‌ها
- ۲- آسیب اندوتیلیوم شامل اتساع فضای ساب اندوتیلیوم و جدا شدن GBM
- ۳- لیز سلول‌های مزانژیال

### بیماری مزمن کلیه (CKD)

نمای میکروسکوپی کلاسیک چروکیدگی متقاضن کلیه‌ها است. نمای میکروسکوپی ثابت (بدون توجه به اتیولوزی) اسکار پیشرفته گلومرول‌ها است، فیبروز بینایی و ارتشاج لنفوسيتی نیز دیده می‌شود.



## تومورهای دستگاه ادراری

انواع خوش خیم عبارتند از:  
ادنوم‌های کورتیکال پاپیلری (با قطر  $< 0.5\text{ cm}$ )

### انکوستوم

تومورهای خوش خیم است که منشاً آن سلول‌های **intercalated** در مجاري جمع کننده است.  
اختلال در کروموزوم یک و ۷ مشاهده می‌شود (وجه افتراق از سایر تومورهای کلیه).

#### مشخصه بافت شناسی انکوستوم

۱. ازدیاد میتوکندری‌ها که منجر به رنگ برتنزه تومور می‌شود
۲. سیتوبلاسم ظریف گرانولر اتوژنوفیلی
۳. اسکار مرکزی ستاره مانند در تصویربرداری ایجاد می‌کند.

تومورهای فوش هیم اهمیت بالینی ندارند.

#### انواع بدخیم عبارتند از:

- ✓ کارسینوم سلول کلیوی (شایعترین)
- ✓ تومور ویلمز (نفروپلاستوم)
- ✓ تومورهای اولیه کالیس و لکنچه

### کارسینوم سلول کلیوی (RCC)

ریسک فاکتورهای RCC:

- ✓ مصرف سیگار، فشارخون و چاقی
- ✓ تماس با کادمیوم
- ✓ بیماری پلی کیستیک اکتسابی کلیه
- ✓ عوامل رُتیکی

#### انواع RCC عبارتند از:

##### کارسینوم سلول شفاف (Clear cell C.)

شایع‌ترین زیرگروه RCC بوده، ۷۰-۸۰٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد. بیماری ممکن است اسپورادیک یا فامیلیال باشد و عمدتاً علت اصلی بروز کارسینوم سلول شفاف حذف هر دو آلل آن **VHL** است.

**نکته:** بیماری فون هیل لینداو (VHL)، توارث اتوژنوم غالباً داشته و همراه با همانزیوپلاستوم مخچه و رتین، کیستهای کلیوی دوطرفه، کارسینوم سلول شفاف کلیوی دوطرفه و متعدد دیده می‌شود.  
اختلال رُتیکی دیگر در سایر موارد خانوادگی غیر مرتبط با VHL ← اختلال ۳P.

## پاتولوژی

### بیماری کلیه پلی کیستیک اتوژنوم مغلوب

#### (دوران کودکی)

بیماری به زیرگروه‌های حوالی زایمان، دوران نوزادی، دوران شیرخوارگی و دوران جوانی تقسیم می‌شود که دو نوع اول شایع‌ترند. ژن مزبور بر روی کروموزوم ۶P واقع بوده، یک گیرنده غشایی به نام فیروسویستین می‌سازد که در عملکرد مژک‌های سلول اپی‌تلیال توبول دخیلند.

در بورسی ماکروسکوپیک، کیست‌های کوچک و متعدد در کورتکس و مدلولاً که نمای اسفنجی به کلیه می‌دهد. کاتال‌های بلند و مقسّع، با زاویه قائم نسبت به سطح کورتکس دیده می‌شوند. بیماری در تمام موارد دوطرفه است. اغلب کیست‌های متعدد در کبد همراه با تکثیر مجاري صفراء نیز دیده می‌شود.

در بورسی میکروسکوپیک، کیست‌ها مفروش از سلول‌های هسته‌عبی هستند که نشانگر مبدأ آنها از توبول‌های جمع کننده است.

### بیماری کیستیک مدولاری

دو نوع اصلی آن عبارتند از: کلیه با مدولای اسفنجی و بیماری کیستیک مدولای-نفرونوفتیزی

#### ◆ بیماری کیستیک مدولای-نفرونوفتیزی:

نفرونوفتیزی شایعترین علت رُتیکی ESRD در اطفال و جوانان است. بیماری توارث غالب و مغلوب دارد. انواع نفرونوفتیزی شیرخوارگی، جوانی، نوجوانی، به صورت اتوژنوم مغلوب به ارث میرساند. بیماری کیستیک مدولای در بزرگسالان، توارث اتوژنوم غالب دارد.

در بورسی ماکروسکوپیک، بیماری کیستیک مدولای، کلیه چروکیده و کوچک شده و کیست‌های کوچک و متعدد عدتاً در محل اتصال کورتکس - مدلولاً قرار دارند.

در بورسی میکروسکوپیک: کیست‌های مفروش از اپی‌تلیوم مکعبی یا مسطح همراه با آتروفی توبول، غشاء پایه توبولی ضفیلی و فیبر(و) بین‌ایینی مشاهده می‌شود.



## کلیه و مجاری جمع کننده (فصل ۱۰)

### ◆ کارسینوم کروموفوب:

۵٪ RCC را شامل می‌شود. ویژگی منحصر به فرد آنها، هیپوپلاآندی شدید است.

در بروزی میکروسکوپیک: سلول‌ها سیتوپلاسم شفاف و مواج با غشای سلولی کاملاً متمایز و هاله دور هسته‌ای دارند. این صفت‌های از مجاری جمع کننده کورتکس یا سلول‌های اینترکالیتد منشاء می‌گیرد.

#### ◀ چند نکته:

- ✓ پروگنوژ زیر گروه کروموفوب RCC خوب است.
- ✓ تومورهای کلیه با تولید ترکیبات شبه هورمونی، منجر به هیپرکلسیمی، HTN، سندرم کوشینگ و خصوصیات زنانه (Feminization) و مردانه (Musculinization) می‌شوند. که به این موارد سندرم پارانتوپلاستیک گفته می‌شود.
- ✓ مکان‌های شایع متاستاز RCC، ریه و استخوان‌ها هستند.

در بروزی ماکروسکوپی: توده‌های (اد، نانه)، خاکستری، با حسدود مشخص در کورتکس، همراه با کانون‌های نرم شدگی کیستیک یا فونزیزی دیده می‌شود.

در بروزی میکروسکوپیک: براساس میزان محتوای لیپید و گلیکوزن تشکیل شده سلول‌ها **واکوتوله و شفاف** ( فقط غشای سلولی دیده می‌شود) یا گرانولار مشابه اپی‌تلیوم توبول بوده و هسته‌ها گرد و کوچک هستند. گاه درجاتی از آنپلازی، پلی‌مورفیسم، آشکال میتوزی فراوان و هسته‌های بزرگ و هیبرکروم دیده می‌شود.

سلول‌ها به صورت توبول‌های ناقص، دسته‌جات طناب مانند یا بهم ریخته قرار می‌گیرند. استرومای بین سلول‌ها اندک و **کاملاً پر عروق** است. تهاجم به ورید کلیوی شایع است.

### ◆ کارسینوم سلول کلیوی پاپیلاری:

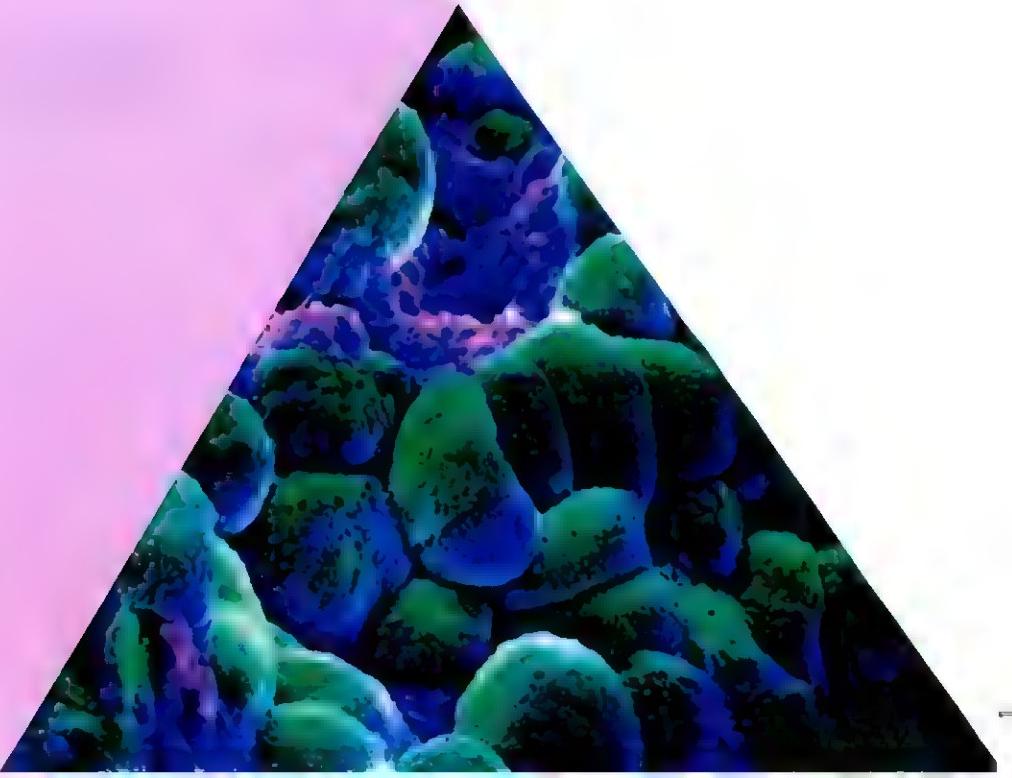
۱۵-۲۰٪ بدخیمی‌های کلیه را شامل می‌شوند. آشکال اسپورادیک و فامیلیال دارند و عامل اصلی بروز بدخیمی **پروتوفانکوژن MET** بر روی کروموزوم 7q است. زن MET یک گیرنده تیروزین کینازی برای فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF) است.

در بروزی ماکروسکوپیک: توموها چند کانونی و دوطرفه هستند:

در میکروسکوپی: تعداد متغیری پاپیلا با ساقه همبندی - عروقی دیده می‌شود که مفروش از سلول‌هایی با سیتوپلاسم صورتی و کمتر شفاف هستند.

**دستگاه تنفس**

**فصل یازدهم**



# دستگاه تنفس

## آلتکتازی (کلابس)

### پاتوزن ARDS:

اختلال بکارچگی غشای مویرگی - آلوتوولار در اثر آسیب اندوتلیال یا این تلیال به دنبال یک واکنش التهابی است، نوتروفیل و IL1، TNF و سایر سایتوکاین‌ها نقش مهمی دارند.

### در بروزی مورفولوژی، تظاهرات بافت‌شناسی ARDS به عنوان آسیب منتشر آلوتوول (DAD)

شناخته می‌شود:

- فاز حاد: احتقان مویرگی، نکروز ابی تلیوم آلوتوول، ادم و خونریزی بافت بینایینی و داخل آلوتوول و تجمعات نوتروفیل مشاهده می‌شود. مشخص‌ترین یافته در این مرحله، غشاهای هیالن مشکل از مایع غنی از فیبرین و بقاوی ای پس تلیوم نکروتیک است که مجرای آلوتوول متسع را می‌بوشند.
- در مرحله ارگانیزاسیون، تکثیر شدید پنوموسیت تیپ II و ارگانیزاسیون اگزودای فیبرینی رخ می‌دهد
- فاز فیبروتیک تکثیر سلول‌های بینایینی و رسوب کلائز منجر به ضخیم شدن جدار آلوتوول می‌شود و فیبروز داخل آلوتوول رخ می‌دهد.

## بیماری‌های ریوی منتشر

شامل:

۱. اختلالات انسدادی مجرای هوایی (obstructive): افزایش مقاومت به جریان هوای به دلیل انسداد نسبی یا کامل - شامل آمفیزیم، آسم، برونشیت مزمن و برونشکتازی، کاهش FVC ولی FEV1/FVC → کاهش طبیعی
۲. بیماری‌های تحدیدی (restrictive): کاهش اتساع پارانشیم همراه با کاهش خلریف کلی ریه، شامل بیماری‌های جدار قفسه سینه و پلور یا بیماری‌های بافت بینایینی ریه، FEV1 طبیعی یا کاهش متناسب و کاهش FVC ← FEV1/FVC طبیعی.

## سندرم دیستریس تنفسی حاد (ARDS)

**تعریف ARDS:** نارسایی تنفسی که در عرض ۲ هفته از یک مواجه بالینی رخ داده و همراه با کدورت دوطرفه در CXR می‌باشد. شایعترین علت به ترتیب: پنومونی، سپسیس، آسپیراسیون، ترومما... ARDS شدید با شروع سریع نارسایی تنفسی تهدید کننده حیات، سیانوز و هیپوکسمی شریانی شدید که مقاوم به درمان با اکسیژن است، مشخص می‌شود.

**معیارهای تشخیصی ARDS:**

۱. هیپوکسمی مقاوم به اکسیژن درمانی ( $\text{PaO}_2/\text{fI}\text{O}_2 < 200$ )
۲. وجود انفیلتراسیون ریوی دوطرفه در CXR
۳. فقدان نارسایی بطن چپ ( $\text{PCWP} < 18 \text{ mmHg}$ ) و فقدان آلتکتازی و افیوژن

## اختلالات انسدادی راه‌های هوایی

فوکانی ریه شدیدتر است. گاه آلوئول‌های دیلاته، ساختارهای کیستیک و بزرگ به نام بول (bullae) ایجاد می‌کنند که بداخل پلور پاره شده و زمینه‌ساز پنوموتوراکس فودبفودی در جوانان می‌شود. علت این نوع آمفیزیم نامشخص است و اغلب در بالغین همان با پنوموتوراکس فودبفودی مورد توجه است.

### (۲) آمفیزیم نامنظم (Irregular)

به علت گرفتاری نامنظم آسینی‌ها ایجاد می‌شود و همیشه مرتبط با اسکار بهبود یافته‌ی یک بیماری التهابی بوده و علامت بالینی خاصی ایجاد نمی‌کند. آمفیزیم نامنظم شایع‌ترین نوع آمفیزیم است.  
کنکته: شایع‌ترین نوع آمفیزیم مرتبط با سیگار، آمفیزیم سنتری لوپولار است.

**علامت:** اولین علامت تنگی نفس است. قفسه سینه شبکه‌ای (barrel-) blue bloater (chest هایپروتیلاسیون) و (سیانوتیک)

**پاتولوژی آمفیزیم:** التهاب و آسیب ریه در اثر استنشاق دود سیگار و سایر ذرات مضر در افراد مستعد از نظر ژنتیکی. فاکتورهای موثر در پیشرفت آمفیزیم:  
۱. سلول‌ها و واسطه‌های التهابی

۲. عدم تعادل پروتئاز، آنتیپروتئاز (نقص ژنتیکی کمبود  $\alpha_1$ AT) مستعد آمفیزیم بوده که با مصرف سیگار تشدید می‌شود.  
۳. استرس اکسیدانتیو (در اثر سیگار و ذرات استنشاقی)  
۴. عفونت راه هوایی

**مورفولوژی آمفیزیم:** تخریب دیوارهای آلوئولی بدون فیروز که ایجاد فضاهای بزرگ هوایی می‌شود. از بین رفن بافت الاستیک دیوارهای آلوئولی اطراف منجر به کلایس مجاری حین بازدم می‌شود (عامل انسداد مژمن جریان هوای دیستال)

### برونشیت مژمن

به صورت بالینی به شکل سرفه خلطدار پایدار به مدت حداقل ۳ ماه در سال (متوالی یا غیرمتوالی) به مدت حداقل دو سال متوالی تعریف می‌شود.

در برونشیت ساده (Simple)، الگوی شایع، افزایش ترشح موكوس از راه‌های هوایی بزرگ است ولی انسداد جریان هوا وجود ندارد.

پاتوژن: ترشح بیش از حد موكوس با شروع از مجاری هوایی بزرگ.

اختلالات انسدادی منتشر اصلی شامل آمفیزیم، برونشیت مژمن، برونشکتازی و آسم می‌باشند. در این بیماران FVC نرمال یا اندکی کاهش یافته است و FEV1 و نسبت FEV1/FVC به طور قابل توجهی کاهش یافته است. آمفیزیم بر اساس مشخصات **هوفولوژی** و **(ادیبولوژی)** اما برونشیت مژمن بر اساس ویژگی‌های **بالینی** تعریف می‌شود و دو بیماری اغلب در یک گروه تحت عنوان **COPD** طبقه‌بندی می‌شود.

### آمفیزیم

آمفیزیم، اتساع دائمی راه‌های هوایی است که دیستال به برونشیول انتهایی رخ داده و با تخریب جدار و از بین رفن بافت الاستیک بدون فیروز قابل توجه همراه است. آمفیزیم بر اساس توزیع آناتومیک در لبول رویی به ۴ گروه تقسیم می‌شود. (توجه: آسینی قسمتی از ریه دیستال به برونشیول انتهایی است شامل: برونشیول تنفسی  $\leftarrow$  لوپولار داکت  $\leftarrow$  آلوئول) به مجموعه‌ی ۳ تا ۵ آسینی یک لبول می‌گویند.

### (۱) آمفیزیم مرکز لبولی یا Centri Acinar

در این حالت، بخش‌های مرکزی یا پروگزیمال آسینی‌ها (برونشیول‌های تنفسی) آسیب می‌بینند و آلوئول‌های دیستال سالم هستند. در نتیجه فضاهای هوایی طبیعی و آمفیزیمات هر دو کنار هم در یک آسینی دیده می‌شود.

ضایعات در لوب‌های فوکانی و بویژه سگمان آپیکال (یه شایع‌تر و شدیدتر است و عمدها در افراد سیگاری (بدون کمبود آ-آنتی‌تریپسین) رخ می‌دهد).

### (۲) آمفیزیم پان لبولار یا پان آسینار:

در این نوع، اتساع در همه بخش‌های پروگزیمال و دیستال آسینی (از برونشیول تنفسی تا آلوئول‌ها) مشهود است. آمفیزیم پان آسینار، غالباً در لوب‌های تمثانی ریه شایع‌تر بوده و در کمبود آ-آنتی‌تریپسین رخ می‌دهد.

### (۳) آمفیزیم دیستال آسیار یا پاراسیتال:

در این نوع آمفیزیم، قسمت دیستال آسینی‌ها (آلوئول‌ها) درگیرند و قسمت‌های پروگزیمال طبیعی‌اند. این نوع آمفیزیم در مجاورت پلور، نواحی فیبروز و یا آتلکلتازی بوجود می‌آید و در قسمت



در بررسی مورفولوژی، مهمترین یافته ماکروسکوپیک، انسداد برونشیول توسط پلاک های موکوسی سفت و غلیظ یا Mucus plug است.

در بررسی میکروسکوپیک Mucus plug، به همراه حلقه های ابی تلیوم ریزش یافته به صورت مارپیچ کورشم (curshmann spiral) دیده می شود. به علاوه کریستالوئیدهای مشتق از پروتئین های ائوزینوفیل به نام کریستال های شارکوت - لیدن (charcot-leyden) (charcot-leyden) دیده می شود.

سایر یافته عبارتند از: افزایش ضخامت دیواره هم جاری هوایی، ادم، ارتashاج سلول های التهابی با اجمیت ائوزینوفیل و مالاست لسل، افزایش غدد زیر مخاطی و هیپرتروفی سلول های عضله صاف، افزایش عروق زیر مخاط و فیبروز زیر غشاء پایه که به این تغییرات ساختمانی airway remodeling گفته می شود.

### أنواع آسم:

(الف) اتوپیک (کلاسیک): واکنش افزایش حساسیت نوع یک (وابسته به IgE): شروع در کودکی، سابقه خانوادگی مثبت اتوپی و یا آسم، اغلب سابقه ای رینیت آرژنیک، کهیر یا آگزما. شروع حملات به دنبال آرژن ها (گردو غبار، گرده گیاه و غذا...). تست پوستی مثبت. تشخیص با تست های جذب سرمی رادیوا آرژن (RAST) ← شناسایی IgE برای آرژن های اختصاصی.

(ب) آسم غیرآتوپیک: فقدان حساسیت به آرژن، تست های پوستی منفی، تاریخچه فامیلی کمتر مثبت، علل احتمالی عفونت ویروسی تنفسی یا استنشاق آلوده کننده هوا.

(ج) آسم دارویی: مهمترین آن اسپرین

(د) آسم شعلی: مواجهه با مواد شیمیایی یا بخارات یا غبارات ارگانیک و شیمیایی

شکل کلاسیک آسم آتوپیک: واکنش بیش از حد TH2 ← تولید IL4 ، IL5 و IL13 ← تحریک تولید IgE و تحریک ائوزینوفیل ها + تحریک تولید موکوس ← IgE بر روی ماستسل + مواجهه با آرژن ← ۱. واکنش فاز اولیه فوری یا غلیظ انتباخت برونشیول، افزایش تولید موکوس و اتساع عروقی به دلیل واسطه های آزاد شده از ماستسل مثل هیستامین ۲. سپس واکنش فاز تأخیری (یک واکنش التهابی)، تولید کموکاین توسط سلول های اپی تلیالی ← تحریک TH2، ائوزینوفیل و سایر لکوسیت ها. ۳. نهایتا remodeling راه هوایی به دلیل حملات مکرر التهابی.

علت: مهمترین آن سیگار و سایر آلوده کننده های هوایی مثل SO<sub>2</sub> و NO<sub>2</sub> (شهرهای آلوده) موجب التهاب و هایپرتروفی غدد موکوسی می شوند.

☞ نکته: برخلاف آسم ائوزینوفیل در ارتashاج التهابی وجود ندارد.

یافته های پاتولوژیک:

هیپرتروفی (بزرگی) غدد متراشه موکوس و وجود دارد که با شخصی به نام Reid index سنجیده می شود (که عبارت از نسبت ضخامت غدد زیر مخاطی به ضخامت دیواره برونشیوی است) این اندازه در شرایط طبیعی ۰.۴ است و در برونشیت مزمن افزایش می یابد.

ادم و ارتashاج سلول های التهابی عمدتاً ماکروفاز و لنفوцит (Tcell) در مخاط برونشیوی دیده می شود. (ارتashاج ائوزینوفیل دیده نمی شود)

برونشیولیت مزمن (بیماری مجاری هوایی کوچک): متاپلازی سلول گایلت، تشکیل توبی های موکوسی (mucus plug)، التهاب و فیبروز در راه های هوایی کوچک دیده می شود و گاه با ایجاد فیبروز پری برونشیولار منجر به ایجاد برونشیولیت انسدادی می شود. ضایعه در افراد سیگاری شایع است. آمفیزم همزمان نیز شایع است. در موارد شدید راه هوایی به طور کامل در نتیجه فیبروز محو می شود (برونشیولیت ابلیتران).

### آسم

- واکنش از دیدار حساسیت تیپ I (با واسطه IgE) است.
- بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی با حملات راجعه خس خس، تنگی نفس، فشار در قفسه سینه و سرفه خصوصاً در شبها یا اوایل صبح

پاتوژن: عوامل اصلی پیشرفت آسم: استعداد رُنْتیکی به افزایش واکنش پذیری نوع I (اتوپی)، التهاب حاد و مزمن راه هوایی، افزایش پاسخ برونشیو ها به انواع محرک ها.

## اختلالات تحدیدی (Restrictive) راههای هوایی

### اختلالات مزمن تحدیدی ریه (بیماری‌های منتشر بینایی‌نی و ریه)

شامل انواع متنوعی از بیماری‌های است که به صورت فیبروز ریوی دوطرفه و اغلب تکه در دیواره آلوئول‌ها مشخص می‌شوند. شاه عالمت این بیماری‌ها کاهش کمپلیانس ریه‌ها است. در این بیماران FVC کاهش یافته است و جریان هوای بازدمی طبیعی است یا متناسب با آن کاهش یافته است. بنابراین نسبت FEV<sub>1</sub>/FVC طبیعی باقی می‌ماند. نمای رادیوگرافی: ندول‌های کوچک، خطوط نامنظم با سایه‌های ground glass (شیشه مات). مراحل پیشرفتی بیماری‌ها به علت اسکار و تخریب بافت ریه به شکل نمای honey comb از یکدیگر غیر قابل افراق هستند.

### ❖ فیبروز ایدیوپاتیک ریوی (IPF) یا آلتوئیت فیبروزان کربپتوژنیک

بیماری ریوی با علت **ناشناخته** به صورت فیبروز بینایی‌نی تکه تکه اما دو طرفه و پیشرونده است. نمای بافت شناسی و رادیولوژیک فیبروز (به نام UIP) جهت تشخیص IPF ضروری است.

نمای گرافی به صورت فیبروز قاعده‌ای و ساب پلورال، نمای شبکه‌ای و نمای honey comb می‌باشد.

**نکته:** قبل از به کار بردن لفظ ایدیوپاتیک باید علل شناخته شده و ثانویه فیبروز ریوی رد شود.

IPF بیماری تحدیدی اصلی ریه است. در مردان شایعتر از زنان بوده و سن شایع بیماری بالای ۵۰ سال است.

**پاتوژن:** در اثر آسیب مکرر و ترمیم ناقص الولوی در افراد مستعد ژنتیکی.

در بررسی ماکروسکوپی ریه؛ فیبروز سفید رنگ و با قوام لاستیکی، در لوب‌های تحتانی و عمدتاً در سیستوم بین لوبولی و ساب پلورال شایع‌تر بوده و بعلت کشیدگی اسکار نمایی شبیه قله سنگ (Cobblestone) ایجاد می‌کند.

### برونشکتازی

عبارت است از اتساع غیر قابل برگشت مجاري تنفسی در اثر تخریب التهابی بافت پشتیبانی کننده عضلانی و الاستیک، معمولاً ناشی از عفونت‌های نکروزان مزمن یا انسداد است.

عوامل مستعد کننده:

**۱- انسداد برونژ: تومور و جسم خارجی (منجر به برونشکتازی لوکالیزه می‌شود)**

**۲- بیماری‌های مادرزادی یا ارثی: فیبروز کیستیک، سندروم کارتاژنر یا سندروم مژک‌های غیرمتحرک (یک بیماری AR با عقیمی در مردان و سایتوس اینورسوس) که منجر به برونشکتازی منتشر می‌شوند.**

**۳- پنومونی نکروزان: (استاف اورتوس، کلیسیلا، سل و سیاه سرفه و عفونت‌های ویروسی مانند سرخک و آذنوفیروس)**

در پاتوژنر برونشکتازی دو روند اصلی انسداد و عفونت مزمن پایدار (Mixed flora) مطرح می‌باشند.

**بهترین (وش تصویربرداری HRCT)** است.

علائم: سرفه با دفع مقدار زیاد خلط چرکی + هموپتیزی **نکته:** در برونشکتازی معمولاً لوب‌های تمثانی ریه به صورت دو طرفه گرفتاً می‌شوند. به ویژه آنهای که مسیر عبور هوا عمودی است.

در موارد فعال تغییرات میکروسکوپی عبارتند از:

اتساع مجاري هوایی، اگزوهدای التهابی شدید حاد و مزمن

دیواره برونژ و برونژیل، ریزش ابی تلیوم که منجر

به زخم‌های وسیع شده.

**نکته:** گاه نکروز و تخریب مجاري هوایی منجر به ایجاد آپسه ریوی می‌شوند.

در موارد مزمن و ترمیم یافته: اتساع غیرطبیعی مجاري، **فیدر** دیواره برونژ (اسکار غیرطبیعی) و فیبروز پریبرونژیل.

### ◆ پنوموکونیوز:

یک بیماری غیر نوپلستیک به علت وجود ذرات آلی و غیر آلی است و سه مورد از شایعترین آنها تماس با غبارات معدنی شامل زغال سنگ، سیلیس و آزبست است که عمدتاً مواجهه شغلی است. سلول‌هایی که نقش اساسی در آغاز التهاب و آسیب ریوی و ادامه فیروز ریوی اعمال می‌کند، **ماکروفاژهای آلتوئولی** هستند. بلع ذرات توسط ماکروفاژ ← تولید سایتوکاین‌های التهابی ← پاسخ التهابی ← نهایتاً تکثیر فیروپلاستی و رسوب کلازن. مصرف سیگار تأثیر تمام ذرات معدنی استنشاقی را **تشدید** می‌کند و بخصوص در مورد آزبست این اثر قویتر از سایرین می‌باشد.

**(۱) پنوموکونیوز کارگران معادن زغال سنگ (CWP)**  
از نظر علائم و مورفولوژی طبقی از علائم در CWP دیده می‌شود که عبارتند از:

**الف) آنتراکوز (بیوه بدون علامت):** خفیفترین ضایعه ریوی ناشی از زغال سنگ یا افراد ساکن شهرها است. ذرات کربن استنشاقی توسط ماکروفاژهای آلتوئولی یا بینابینی بلع شده، سپس این ماده در بافت همبند مجاور عروق لنفاوی یا در عقده‌های لنفاوی تجمع می‌یابد. (پیگمان سیاه بدون ایجاد واکنش سلولی تجمع می‌یابد)

**ب) پنوموکونیوز ساده کارکنان زغال سنگ (CWP):** با تجمعتات ماکروفاژهای حاوی ذرات ذغالی به صورت ماقول و یا تجمعتات ماکروفاژی در شبکه‌ای ظرفی از رشته‌های کلازن به صورت ندول مشخص می‌شود. ولی اختلال عملکرد ریوی روی **نهی دهد** یا خفیف است.

ضایعات در ریه منتشر بوده ولی بیشتر لوب‌های فوقانی و سگمان‌های فوقانی لوب‌های تحتانی در گیر هستند.

**ج) Complicated CWP یا همراه با فیبروز وسیع پیش (ونده) (PMF):** به دنبال اتصال ندول‌های ذغال سنگ رخ می‌دهد و مشخصه آن اسکارهای بسیار تیره (شامل کلازن متراکم و پیگمان) است که قطر بزرگتر از ۲ سانتی‌متر دارند. در این افراد به علت ایجاد فیبروز گسترده ریوی افتلال عملکرد (بیوه، هیرترانسیون پولمونر و کورپولمونال رخ می‌دهد).

**کنکته:** CWP عارضه‌دار تمایل به پیشرفت دارد (حتی بدون تماس مجدد) ولی احتمال وقوع کارسینوم برونکوژنیک افزایش ندارد (برخلاف آزبستوز و سیلیکوز)

### نمای میکروسکوپ مشخصه IPF:

در بروز میکروسکوپی:

۱. الگوی **فیبروز منتشر بینابینی** یا UIP (پنومونیت بینابینی معمول) مشخصه آن است و هالمارک اصلی UIP فیبروز بینابینی لکه‌ای (patchy) ناهمگون یا هتروژن از نظر زمانی و شدت است.
۲. **کانون‌های فیبروبلاستی** (ناشی از پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها) در مراحل اولیه دیده می‌شود و با گذشت زمان کلازن بیشتر و سلول‌ها کمتر می‌شود.
۳. **ناهمگونی زمانی (Temporal heterogeneity)** که وجود همزمان ضایعات مراحل ابتدایی و مراحل دیررس است، کاملاً نمادین است.

۴. **التهاب بینابینی معمولاً Patchy** (لکه‌ای) بوده و شامل اغلب لنفوسيت با تعداد کمی پلاسماسل می‌باشد.

۵. تغییرات ثانویه فشار خون ریوی به علت فیبروز ایتیما و ضخیم شدن مدیا شریان ریوی، اغلب دیده می‌شود.

عل احتمالی مطرح شده IPF: جهش MUC5B، ژن سورفاکتانت، TGF- $\beta$  از حد

### ◆ پنومونی بینابینی غیراختصاصی (NSIP):

- بیماری مزمن دو طرفه با علت ناشناخته است.
- با اختلالات کلازن - واکسکولار مثل روماتوئید آرتیتیت مرتبط است و پروگنووز بهتری نسبت به IPF دارد.
- **برهلاف IPF** التهاب مزمن یا فیبروز بینابینی تکه تکه (Patchy) اما به صورت یک دست و همگن در مناطق در گیر دیده می‌شود.

### ◆ پنومونی ارگانیزه کرپیتوژنیک (COP):

در بررسی میکروسکوپی، **توبیهای پولیپوئید** از بافت همبندی شل و سازمان یافته در مجرای آلتوئولی، آلتوئول و برونشیول‌ها دیده می‌شود.

گاهی بیهود خودبخود وجود دارد اما اغلب درمان با استروئید خوراکی موردنیاز است.

## (۲) سیلیکوز (Silicosis)

**(۳) بیماری‌های مرتبط با آزبست (بنبه نسوز):**  
در مجموع تماس شغلی با آزبست با ۶ بیماری مرتبط است:

۱. آزبستور (فیبروزبارانشیم بینابینی روی)
۲. پلاک‌های فیبروزه موضعی یا فیبروز منتشر در پلور
۳. پلورال افیوزن (سرزوی یا خونی)
۴. کارسینوم بروونکوژنیک
۵. مزوتلیومای بدخیم پلور و صفاق
۶. کارسینوم حنجره

در بررسی مورفولوژی آبستوآ برخلاف CWP و سیلیکوز، در لوب‌های تھتانی و ستاب پلمرال آغاز شده اما در جریان پیشرفت به سمت فیبروز به لوب‌های میانی و فوقانی پیشرفت می‌کند. **مشخصه آبستوآ فیبروز بینابینی منتشر** (یوی که ویژگی افتصاص آن وجود اهمساه آبست است. اجسام آزبست، از الیاف آزبست پوشیده شده با پروتئین حاوی آهن (مشتق از فربینین فاگوسیت‌ها) تشکیل شده است که نمای دانه تسبیحی یا دوکی قبوه‌ای - طلایی با مرکز شفاف دارند. در نهایت به دلیل فیبروز منتشر نمای honey-comb ایجاد می‌شود و هم‌زمان فیبروز پلور احتشایی رخ می‌دهد

شایعترین بیماری شغلی مزمن در جهان است. سیلیس دارای دو فرم کریستال و آمورف است و فرم کریستال سمعی ترین و فیبروزن‌ترین نوع آن است. از بین انواع کریستالی، کوارتز بیشترین نقش را در ایجاد سیلیکوز به عهده دارد. شغل‌های با خطر بیشتر کار با ماسه و معادن سنگ است.

در بررسی میکروسکوپی، در مراحل اولیه ندول‌های سیلیسی کوچک، متعدد و به سختی قابل لمس در لوب‌های فوقانی ریه دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی ندول سیلیکوزی، رشته‌های کلازن هیالینیزه شدهای هستند که به صورت متحتم‌المرکز قرار گرفته و تاچیه‌ی بیشکل مرکزی را احاطه می‌کنند. **ظاهر گردبادی (Whorled)** (رشته‌های کلازن مشخص‌ترین یافته در سیلیکوز است.

در میکروسکوپ پولاریزه، ذرات سیلیس با انکسار مضاعف در مرکز ندول‌ها یافت می‌شوند. در مراحل پیشرفت، ندول‌ها به صورت اسکارهای سفت کلازنی به هم متصل شده و به سمت PME می‌رود. الگوی honey comb در مراحل انتهایی ممکن است.

گاه ضایعات فیبروتیک در پلور و غدد لنفی ناف ریه بیشتر تشکیل می‌شوند. صفات نازک از کلسیفیکاسیون در غدد لنفاوی، در آدیپولوژی نمایی شبیه پوست تخم مرغ (eggs shell) را ایجاد می‌کند.

### چندنکته:

✓ نمای ویژه گرافی: ندولاریتی گرافی در نواحی فوقانی ریه سیلیکوز می‌تواند تا مرحله‌ی PMF (فیبروز وسیع ریه) پیشرفت کند ولی اغلب بیماران تا اواخر بیماری (PMF) بدون علامت می‌مانند.

✓ در بیماران مبتلا به سیلیکوز خطر شعله‌ور شدن بیماری سل بیشتر است (به دلیل تضعیف سیستم ایمنی سلولی) که ندول‌های سیلیسی - سلی حاوی مرکز پنیری می‌باشند.

✓ سیلیکای کریستالی، خطر کارسینوم بروونکوژنیک را افزایش می‌دهد.

پلاک‌های فیبروتیک پلور (شایع‌ترین تظاهر مواجهه با آزبست) پلاک‌های با حدود مشخص مشتمل از کلازن متراکم و اغلب کلسیم می‌باشند. عمدها در سطوح قدامی و خلفی - جانبی پلور پاریتال و بر روی گندیده‌ی افراد کم تشکیل می‌شوند و فاقد اجسام آزبست می‌باشند. پلاک‌های جنبی معمولاً بدون علامت هستند.

آزبستور از نظر بالینی از سایر بیماری‌های بینابینی مزمن روی قابل افتراء نمی‌باشد (تنگی نفس پیش‌رونده با سرفه و خلط فراوان که در نهایت به سمت کولپومونل و هایپرتنشن روی ختم می‌شود) نکته: کشیدن هم‌زمان سیگار به همراه تماس با آزبست، خطر کارسینوم بروونکوژنیک را به شدت می‌افزاید ولی بر مزوتلیوما تأثیری ندارد.

## بیماری‌های گرانولوماتوز

- درگیری (ریه): گرانولوم‌ها غالباً در بافت بینایی و عمدتاً بافت همبندی اطراف برونشیووں، سیاهرگ‌های ریوی و در پلور رخ می‌دهند (توزیع لنفاژنیک)
- **نکته:** مایع شستشوی برونکوآلتوئال حاوی تعداد فراوان سلول  $T\text{-helper}$  می‌باشد.
- نهایتاً فیبروز منتشر بینایی ریوی و نمای - **honey comb** ایجاد می‌شود.
- گره‌های لنفاوی ناف ریه و اطراف تراشه: ۷۵% درگیری بدون درد با قوام سخت و الاستیک - حاوی گرانولوم اپی‌تیلوئید غیرنکروزان که برخلاف سل گره‌های لنفاوی به هم نمی‌چسبند و زخمی نمی‌شوند.
- **درگیری پولیستی:** حدود ۲۵٪ بیماران، شاهعلامت سارکوئیدوز خود ایتم ندوزوون است (ندول‌های برجسته، قرمز و دردناک روی قدم پاها که در برسی میکروسکوپی گرانولوم نادر است). در **سارکوئیدوز پولیستی** ندول‌های مشخص بدون درد زیر جلدی ایجاد شده که از گرانولوم‌های متعدد غیرپنیری تشکیل می‌شود.
- **گرفتاری چشم و غدد اشکی:** یک پنجم تا ۵۰٪ به صورت ایریتیس و ایریدوسیکلیت، دریگردی یووا خلفی به صورت کوروئیدیت، رتینیت و درگیری عصب اپتیک سندروم سیکا ← درگیری چشم همراه با التهاب غدد اشکی و توقف ریزش اشک.
- سندروم میکولیز ← درگیری توام چشم و غدد پاروتید (خشکی دهان) ←
- **طحال و گبد:** درگیری شایع است.

### نکات:

۱. هیپرکلسیمی و هیپرکلسیوری در سارکوئیدوز به علت تخریب استخوان نمی‌باشد، بلکه ناشی از جذب کلسیم ثانویه به **تولید ویتامین D** فعال توسط ماکروفائزهای داخل گرانولوم می‌باشد.
۲. به دلیل امکان وقوع گرانولوم‌های غیرپنیری در سایر بیماری‌ها مثل عفونت‌های مختلف قارچی و باکتریایی یا بریلیوز ← تشخیص سارکوئیدوز با دگردن **سایر علل** است.

### (۱) سارکوئیدوز

اختلال گرانولوماتوز با درگیری چندین ارگان است که تظاهر اصلی آن لوفادنوباتی دوطرفه ناف ریه یا درگیری ریه یا هر دو می‌باشد. از ویژگی‌های خاص بیماری اینکه در زیر ۴۰ سال رخ داده و در افراد غیرسیگاری شیوع بیشتری دارد.

پاتوژنز: اختلال تنظیم اینمنی در افراد مستعد ژنتیکی و مواجهه با عوامل خاص محیطی.

- یافته‌های ایمونولوژیک در سارکوئیدوز عبارتند از: اختلالات اینمنی در سارکوئیدوز مطرح کننده وجود پاسخ اینمنی سلولی به یک آنتی‌زن ناشناخته است که سلول اصلی محرک سلول‌های **TCD4** مثبت یا **T-helper** می‌باشد:
- تجمع داخل آلتوئل و بینایی سلول‌های **TH1CD4+** و **کاهش سلول‌های T محیطی**
- تکثیر الیگوکلونال سلول‌های **TH1CD4+** داخل ریه
- افزایش سایتوکاین‌های **TH1** مثل **IL-2** و **γ-TNF**
- آنژری به تست پوستی کاندیدا یا **PPD** (به علت فراخوانی سلول‌های **CD4+** به ریه و کاهش آنها در محیط)
- هیپرگاماگلوبولینمی پلی کلونال.
- ارتباط با **HLA-B8** و **HLA-A1**

نقش عوامل ژنتیک به علت تجمع خانوادگی و نزدی بیماری است.

### مورفولوژی:

#### ۱. نمای تشخیصی بافت‌شناسی سارکوئیدوز گرانولوم

اپیتیلوئید غیدنگ (وآن می‌باشد به صورت تجمع مشخص و متراکم هیستیوپیستهای اپی‌تیلوئید است که بوسیله‌ی ناحیه خارجی غنی از سلول‌های **CD4+ T** احاطه می‌شود. اوایل بیماری محیط گرانولوم بوسیله لایه‌ی نازک فیبروبلاست‌های لایه لایه احاطه شده و با گذشت زمان با رسوب کلازن، کل گرانولوم به وسیله‌ی تشکیل اسکار هیاتنیزه جایگزین می‌شود. گاه سلول‌های ژانت چندهسته‌ای پراکنده دیده می‌شود.

#### ۲. دو ویژگی مهم دیگر:

- الف) **اجسام شفومن** (اجسام سخت لایه لایه از کلسیم و پروتئین) ب) **اجسام آستروئید** (اینکلوزیون ستاره‌ای شکل در داخل سلولهای ژانت) ← که این ویژگی‌ها غیراختصاصی بوده و برای تشخیص ازامی نمی‌باشند.

## (۲) پنومونی از دیاد حساسیتی

بیماری التهابی با واسطه‌ی اینمی که بخلاف آسم که کانون آسیب در برونش‌ها است، این بیماری عملتاً در آلوئولها رخ می‌دهد.

(آلوئولیت آرژیک هم گفته می‌شود). اغلب یک بیماری شغلی محسوب می‌شود.

به علت تخریب آلوئول‌ها، درگیری به صورت بیماری تحیدی ریوی با کاهش ظرفیت انتشار، کاهش کمپلیانس و کاهش حجم کل ریه مشخص می‌شود.

علائم بالینی: این بیماری به شکل یک واکنش هاد همراه با تب، سرفه و تنگی نفس ۴-۸ ساعت پس از برخورد با آنتی زن (یونجه کپک زده، کبوتر، صنایع شیمیایی) و یا به صورت بیماری همان با شروع تدریجی بروز می‌یابد.

برخی شواهد که بر دلالت سیستم اینمی در ایجاد hypersensitivity pneumonitis تاکید می‌کنند عبارتنداز:

✓ ارتضاح سلول‌های CD4+ و CD8+ T در مایع

✓ (برونکوآلتوولار لاواز) در مراحل اولیه. اتشاع انژیلوفیل و

انژیلوفیل خون ممیطی دیده نمی‌شود.

✓ وجود آنتی‌بادی اختصاصی در سرم بیماران علیه آنتی زن مهاجم و رسوب کمبلمان و ایمونوگلبولین در جدار رگ، از دیاد حساسیت تیپ III را تایید می‌کند. افزایش IgE دیده نمی‌شود.

✓ وجود گرانولوم غیرکازتیفیه در اطراف برونشیول در ۶۰٪ بیماران که از دیاد حساسیت تیپ IV را نشان می‌دهد. (در مراحل پیشرفته)

## نامی میکروسکوپی پنومونیت از دیاد حساسیتی

۱. ارتضاح تک‌های سلول‌های تک هسته‌ای در بافت بینایینی ریه که در اطراف برونشیول‌ها شدیدتر است. (انفسیت‌ها سلول غالب هستند ولی ماکروفاژ ایپتلیوتیک و پلاسماسل هم حضور داشته)

۲. Loose/Poorly formed granuloma و بدون

نکروز در اطراف برونشیول‌ها.

۳. در موارد مزمن پیشرفته فیروز بینایینی منتشر دوطرفه با ارجحیت لوب فوقانی

## بیماری‌های بینایینی مرقبط با سیگار

سیگار کشیدن علاوه بر COPD با بیماری‌های بینایینی یا تحیدی دیگر شامل DIP (پنومونی بینایینی Desquamative) و

برونشیولیت تلفیلی نیز همراه است.

DIP پروگنوز خوبی داشته و به قطع سیگار و مصرف کورتیکوستروئید پاسخ عالی می‌دهد.

## بیماری‌های ریوی با منشاً عروقی

### هیپرتانسیون پولموفر

بدون توجه به اتیولوژی آن با موارد زیر همراهی دارد:

۱. هیپرتروفی مدیای شریان‌های عضلانی و الاستیک و فیروز ایتنیما

۲. آترواسکلروز شریان ریوی (وجود آترووم در موارد شدید)

۳. هیپرتروفی بطن راست

۴. تجمع مویرگ‌ها به صورت کلافه که مجرای سرخرگ‌های کوچک را متسع کرده و با نازک کردن دیواره آنها منجر به ضایعات شبکه‌ای شکل (بلکسی فرم) می‌شود.

وجود ترومبوز ارگانیزه شده به نفع آمبولی راجعه است.

وجود فیروز منشر ریوی مطرح کننده آمفیزم یا برونشیولیت به عنوان اتیولوژی است.

طبق تعریف: افزایش فشارخون ریوی که ۲۵mmHg در زمان استراحت.

طبقه‌بندی WHO برای هایپرتانشن پولموفری به صورت ۵ گروه:

۱. به علت ارثی یا بیماری اولیه عروقی

۲. به علت بیماری سمت چپ قلب

۳. به علت بیماری ریوی و یا هایپوکسی

۴. به علت ترومبوآمبولی مزمن

۵. مکانیسم‌های ناشناخته یا چند عاملی

- **وضعیت قلبی عروقی:** در صورت وجود بیماری قلبی عروقی زمینه‌ای مثل نارسایی احتقانی قلب، آمبولی منجر به انفارکتوس می‌شود و هر چه انسداد محیطی‌تر باشد احتمال انفارکتوس افزایش می‌یابد.

**نکته:** اغلب (۷۵%) انفارکتوس‌ها در لوب تحتانی ریه رخ می‌دهد و عمدها متعدد هستند و اغلب **گوهای شکل (wedge - shaped)** می‌باشند که قاعده آن در سطح پلور و راس آن به سمت ناف ریه است و از نوع انفارکت هموژایک می‌باشد.

**نکته:** علامت اصلی انفارکتوس تازه در بافت‌شناسی، نکروز انعقادی هموژایک ریه در ناحیه خونریزی است.  
(به رنگ قرمز آبی)

با گذشت زمان بافت فیروز در حاشیه‌ی خایه به صورت خاکستری- سفید ایجاد می‌شود و در نهایت کل محل به اسکار تبدیل می‌گردد.

### پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه

#### CAP: پنومونی‌های باکتریال اکتسابی از جامعه

دو الگوی توزیع آناتومیک دارد:  
الگوی پنومونی لوبر (بیشتر در لوب‌های تحتانی و یا لوب میانی راست) و برونوکپنومونی (به صورت توزیع لکه‌ای در بیش از یک لوب) دیده می‌شود

**Consolidation**: به معنی سفت شدن ریه‌ها به علت جایگزینی هوا با اگزودا در آلوئول‌های ریه است. **تراکم تک تک ریه مشفظه برونوکپنومونی** است در حالی که تراکم بخش بزرگی از یک لوب یا تمام یک لوب مطرح کننده پنومونی لوبار است.

**پاتوژن و شایع‌ترین علل:** بیماری بینایینی یا انسدادی مزمن ریه (گروه ۳)، بیماری قلبی مادرزادی یا اکتسابی (گروه ۲)، ترومبوآمبولی راجعه (گروه ۴)، بیماری خودایمنی (گروه ۱)، آنه انسدادی خواب (گروه ۳)

موارد ایدیوپاتیک (بدون علت) ← عمدتاً ژنتیکی ← چهش 2

### سندرم گودپاسچر

در این سندرم آنتی‌بادی ضد کلائزن ۴ که در غشاء پایه گلومرول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی وجود دارند، اتفاق می‌افتد. بر اثر واکنش افزایش حساسیتی نوع ۲ تولید می‌شود.

✓ علایم درگیری ریوی شامل پنومونیت بینایینیت فونریزی دهنده نکروزان است. در سیگاری‌ها شایع‌تر است.

✓ علایم درگیری کلیوی شامل گلومرولونفریت Crescentic یا سریعاً پیشرونده (RPGN) می‌باشد.

در بیوپسی کلیه، رسوب فقط ایمونوگلوبولین (معمولاً IgG) شاه علامت تشخیص سندرم گودپاسچر است که گاه در طول تیغه‌های آلوئولی هم دیده می‌شود.

**مورفولوژی سندرم گودپاسچر در ریه:**  
ریه‌ها در ظاهر سنتگین و با مناطق تراکم قرمز- قهوه‌ای است.  
**DAH** نمای بافت‌شناسی، **فونریزی ملتشر آلوئول** (Moltsher Alveolar) می‌باشد به صورت نکروز موضعی دیواره‌های آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی، ضخیم شدن فیروزه تیغه‌های آلوئولی و هایپرتروفی پنوموسیت تیپ II دیده می‌شود. به دنبال حملات خونریزی رسوب هموسیدرین فراوان دیده می‌شود.

### آمبولی و انفارکتوس ریوی

بیش از ۹۵٪ آمبولی‌های ریوی از وریدهای عمقی اندام تحتانی منشاء می‌گیرند. عالمی بالینی و مورفولوژیک آمبولی ریه به دو عامل: (۱) اندازه آمبولی و (۲) وضعیت قلبی به ریوی بیمار بستگی دارد:

• **اندازه آمبولی:** آمبولی‌های کوچکتر (که شایع‌ترند)، در شریان‌های پولمونر کوچک و متوسط گیر افتاده و در صورت سلامت جریان خون برونشی، آزار چندانی به بافت ریه نخواهد رسید. آمبولی‌های بزرگ شریان اصلی یا محل دوشاخه شدن آن (**آمبولی زینی شکل**) را مسدود و منجر به هیپوکسی و نارسایی حاد قلب راست می‌شود.

عارضه مهم سوء مصرف مواد داخل وریدی است. با آبسه (به کاویتاسیون) و آمپیم همراه باشد.

- **کلبسیلا پنومونی** شایعترین عامل پنومونی باکتریالی گرم منفی است. خلط ژلتینی و غلیظ می دهد (به دلیل کپسول پلی ساکاریدی چسبناک). در الکلی های مزمن شایع تر است.
- **لزیونلا پنوموفیلا**، بیماری لزیونز (با درگیری دستگاه تنفسی تحتانی) یا تب پونتیاک (با درگیری دستگاه تنفسی فوقانی) ایجاد می کند. انتقال از محیط آب مصنوعی یا آب آشامیدنی الود رخ می دهد. روش استاندارد طلایی تشخیص با کشت است. اما تشخیص سریع با شناسایی آنتی زن لزیونلا در ادرار یا آزمون فلورست نت مثبت نمونه خلط انجام می شود. در بیماران پرخطر قلبی عروقی، بیماری کلیوی، ایمنولوژیک، دریافت بیوند شایعتر است.

### پنومونی ویروسی اکتسابی از جامعه

شایعترین علل: آنفلوانزا A، RSV، آدنوویروس، رینوویروس تمامی عوامل ذکر شده عامل عفونت تنفسی فوقانی (سرماخوردگی) نیز می باشد

در رادیوگرافی از پنومونی باکتریال غیرقابل افتراق است. عفونت می تواند لکه ای بوده و یا تمام لوپ را به صورت یک طرفه یا دو طرفه درگیر نماید.

در بافت شناسی، واکنش التهابی عمدتاً محدود به دیواره آلوئول ها است. دیواره ها پهن و ادامتو هستند و معمولاً دارای ارتضاح التهابی تک هسته ای از لنفوسيت، پلاسماسل و هاکروفاژ می باشند. برخلاف پنومونی باکتریالی، فضاهای آلوئولی به طور واضحی عباری از اکزو دای سلولی هستند. در موارد شدید ARDS با تشکیل غشای هیالین دیده می شود.

### علل آبسه ریه

علل مختلف آبسه ریه عبارت است از:

- ۱- آسپیراسیون مواد غذایی: اغلب آبسه منفرد و در سمت راست که راههای هوایی عمودی ترند، ایجاد می کند. معمولاً در سگمان های خلفی لوپ فوقانی و سگمان اپیکال (apical) لوپ تحتانی رخ می دهد (مسیر شایع)
- ۲- آسپیراسیون محتويات معده

در بررسی مورفولوژی، در یک پنومونی لوبر تمام عبارت چهار مرحله دیده می شود:

**(۱) Congestion**: ریه در ظاهر سنگین، قرمز و اسفنجی شکل است و با عروق محتقن، ارتضاح تعداد کم نوتروفیل و تعداد زیاد باکتری در آلوئول مشخص می شود.

**(۲) Red Hepatization**: آلوئول با اکزو دای فراوان مملو از نوتروفیل، فیبرین و گلوبول قرمز می باشد و در پلور اکزو دای فیبرینی یا فیبرینو پورولنت دیده می شود. ریه قرمز، سفت و بدون هوا شبیه یافتد کبد است.

**(۳) Gray Hepatization**: به علت لیز گلوبول قرمز و باقی ماندن اکزو دای فیبرین در داخل آلوئول این حالت دیده می شود. تغییر رنگ قهوه ای - خاکستری مشاهده می شود.

**(۴) Resolution**: گاه هضم آنزیمی اکزو دای داخل آلوئول به طور کامل، صورت گرفته و ساختار ریه حفظ می شود. اکزو دا توسط ماکروفاز بلع و جذب شده یا با رشد فیبروبلاست به داخل آن Organization صورت می گیرد.

توجه: در بروکوپنومونی، گرفتاری پلور شیوع کمتری دارد و در بافت شناسی، اکزو دای چرکی غنی از نوتروفیل در برونش، برونشیول و آلوئول دیده می شود. خایعات کاملاً شکل گرفته گرانولر قرمز خاکستری تا زرد نگ با حدود ناشخص است که عمدتاً دوطرفه، قاعده ای و در لوپ های تحتانی قرار می گیرند.

شایعترین علت CAP پنومونی ناشی از استرپتوكوک پنومونیه است. در بررسی اسپیر خلط رنگ شده با گرم نوتروفیل فراوان همراه با دیپلوكوک های گرم مثبت شبیه Lancet یا شعله شمعی شاهد خوبی برای پنومونی پنوموکوکی است.

### ۲ بیلک فاکتور استرپ پنومونیه:

۱- بیماری زمینه ای مزمن مثل CHF، دیابت و COPD

۲- نقص مادرزادی یا اکتسابی ایمنوگلوبولین و فقدان طحال

• **پنومونی سودومونایی** در نوتروپنی، سوختگی وسیع و تهیه مکانیکی و مبتلایان به فیروزکیستیک دیده می شود.

از نظر میکروسکوپی ارگانیسم به دیواره عروق خونی تهاجم کرده و نکروز انعقادی پارانشیم ریه و واسكولیت سودومونایی دیده می شود.

• نوع کپسول دار هموفیلوس آنفلووازنا باعث پنومونی شدید کودکان اغلب بدنیال عفونت های ویروسی می شود. شایعترین علت باکتریال شدید COPD هم است. (دومین علت شایع موراکسلا کاتارالیس است).

• **استافیلکوک آنفوس** علت مهم پنومونی باکتریال ثانویه در کودکان و بالغین سالم بدنیال بیماری ویروسی، پنومونی بیمارستانی و موراکسلا کاتارالیس است.

## دستگاه تنفس (فصل ۱۱)

۹۵٪ موارد، اینمی سلولی عفونت را مهار کرده، منجر به فیروز و **Ranke Complex** کلیسیفیکاسیون **Ghon Complex** تحت عنوان **Complex** می‌شود.

### در بروسی میکروسکوپی، التهاب گرانولومی

**کازئیفیه و غیرکازئیفیه** در مکان‌های درگیر دیده می‌شود که شامل هیستوسیت‌های اپیتلیویتی نفوسیت، سلول‌های **giant** چند هسته‌ای و حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها می‌باشند.

**گرانولوم کازئیفیه:** مرکز گرانولار پنیری که توسط سلول‌های زانت چند هسته‌ای و هیستوسیت‌های اپیتلیویتی احاطه می‌شود

رنگ آمیزی اختصاصی **(زیل نلندن)** (آسید فاست) در هنگام مشاهده گرانولوم ضروری است. البته مایکوباتریوم‌ها در مراکز خایات کازئیفیه بزرگ به سختی یافته می‌شوند (زیرا در این مناطق **PH** پایین و آسیدهای چرب فراوان وجود دارد که برای رشد میکروب‌گانیسم‌های هوایی اجباری مایکوباتریومی اشکال ایجاد خواهد کرد).

به طور ناشایع سل اولیه ممکن است در افراد با نقص اینمی به هر دلیلی، تبدیل به سل اولیه پیشرونده شود این بیماری مشابه پنومونی باکتریال حاد بوده و با درگیری لوب‌های میانی و تحتانی، لنفاڈنوباتی ناف ریه و پلورال افیوژن همراه است. تشکیل کاویتی نادر است.

**نکته:** در افراد HIV مثبت که **CD4<200/mm<sup>3</sup>** است از دیگر حساسیت با واسطه سلول T رخ نداده و **گرانولوم تشکیل نهاد** (Non reactive tuberculosis) در عوض صفحاتی از **هیستوسیت‌های کف آلد غنی از مایکوباتریوم** دیده می‌شود.

### سل ثانویه (Post Primary)

در فرد از قبیل حساس شده، به دنبال فعل شدن مجدد خایات خفتنه اولیه به ویژه در تضعیف سیستم اینمی میزان ایجاد می‌شود. (همیشه در HIV با خایه ریوی در نظر گرفته شود)

در بروسی **ماکروسکوپی**، خایات در **قله لوب فوقانی** (یا) دیده می‌شود که احتمالاً به علت فشار بالای اکسیژن در آن جا می‌باشد. کانون‌هایی با حدود مشخص سفت، سفید - خاکستری با نکروز مرکزی دیده می‌شود. در صورت تخلیه محتویات از کانون‌های مزبور، کاویتی ایجاد می‌شود که در سل ثانویه شایع است. در بافت شناسی توپرکل‌های به هم پیوسته با نکروز مرکزی پیشی دیده می‌شود.

**۳- عارضه‌ای از پنومونی‌های نکروزان:** استافیلوکوک ارئوس، استریتوکوک پیوزن، کلبسیلانومونیه، سودوموناس

**۴- انسداد برونژیال:** به ویژه در کارسینوم برونکوزیک

**۵- آمبولی سپتیک:** در ترموبوفیتیت سپتیک یا اندوکاردیت عفونی سمت راست قلب

**۶- گسترش هماتوژن:** در باکتریمی استافیلوکوک (آسیدهای متعدد و در هر نقطه‌ای از ریه)

**۷- باکتری‌های بی هوایی:** تقریباً در تمام آسیدهای ریوی دیده می‌شود.

**ریخت شناسی آسید:** کانون چرکی (تجمع نوتروفیل و اکزودا در بافت نکروزه) که بوسیله ارتشاج تک هسته‌ای (لنفوسيت، پلاسماسل و ماکروفاز) و میزان متغیر اسکار فیروزه احاطه می‌شود.

**عارض آسید:** پنوموتوراکس، آمیم، آسیدی مغزی و منثیت

**نکته:** آسیدهای ناشی از پنومونی و برونژکتازی اغلب متعدد و قاعده‌ای و به صورت منتشر پراکنده در ریه می‌باشند.

### سل (TB) سل

#### پاتوژن سل:

مایکوباتریوم توپرکلوزیس از طریق استنشاق وارد سیستم تنفسی می‌شود. عرضه آنتی‌ژن سلی توسط ماکروفاز-ها به **T-helper** ترشح **IL-12** سلول‌های **Th1** را به **T-helper** تبدیل می‌کند که توانایی تولید اینترفرون را دارد و در نهایت این سلول‌ها باعث فعال‌سازی ماکروفازها شده و گرانولوم ایجاد می‌شود. اگر در مرکز این گرانولوم نکروز وجود داشته باشد **گرانولوم کازئیفیه** نام می‌گیرد.

#### سل اولیه

در فرد حساس نشده و بدون تماس قبلي و غالباً در ریه ایجاد می‌شود. در بروسی **ماکروسکوپی**، درگیری سگمان‌های تحتانی لوب فوقانی و سگمان‌های فوقانی لوب تحتانی ریه توسط کانون‌های التهابی سفید خاکستری رنگ، به نام **Ghon Focus** دیده می‌شود. اغلب مرکز تاحیه دچار نکروز پلیری (**کازئوز**) می‌شود. با درناز باسیل مایکوباتریوم به غدد لنفاوی رزیونال، خایه متشکل از **Ghon Complex** در پارانشیم و درگیری غدد لنفاوی را focus می‌نامند.

حالیکه در بررسی اسپیر خلط، تعداد ارگانیسم موردنیاز برای شناسایی میکروارگانیسم  $10/000$  عدد می‌باشد.

### عفونت ریوی با فارج‌های دیمورفیک

شامل هیستوپلاسمای پیسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و بلاستومایسنس درماتیدیس می‌باشند. که پاسخ اینمی سلولار با واسطه Tcell نقش مهمی در محدود کردن آنها دارد.

ضایعات تشابه زیادی با ضایعات TB دارد ولی گاهی توده‌های دور نافی مشابه کارسینوم برونکوژنیک می‌دهند.

در بررسی مورفولوژی، رنگ آمیزی نقره یا PAS (پریودیک اسید شیف) در برش بافتی به تشخیص کمک می‌کنند.

✓ **هیستوپلاسمای**، به صورت مخمرهای گرد تا بیضی کوچک  $2-5$  میکرونی (مشابه گلbul قرمز) می‌باشد. تشخیص افتراقی با جسم لیشمن دارد

✓ **کوکسیدیوئیدس**، اسقروولهای بدون جوانه و با جدار ضخیم به قطر  $20-60$  میکرون ایجاد می‌کند که حاوی اندوسپورهای فراوان هستند.

✓ در **بلاستومایسنس**، اشکال مخمری بزرگتر از هیستوپلاسمای بوده ( $25-5$  میکرون) و دارای جوانه‌هایی با پایه پهن می‌باشند.

✓ **نکته:** عفونت‌های جلدی بلاستومایسنس با ایجاد هیپرپلازی اپی‌تیلیوم، منجر به ایجاد ضایعاتی می‌شود که با SCC اشتباه می‌شود.

### عفونت در میزبان با تنفس اینمی

#### (۱) عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV)

CMV از خانواده هرپس ویروس‌هاست. در بررسی میکروسکوپی، بزرگی سلول‌ها (سیتومگالی) در بخش‌های مختلفی دیده می‌شود:

✓ در ارگان‌های غددی  $\leftarrow$  سلول‌های اپی‌تیلیال پارانشیم در مغز  $\leftarrow$  نورون‌ها

✓ در ریه  $\leftarrow$  ماکروفازهای آلوتوالی، اپی‌تیلیال، آندوتیلیال

✓ **(نکته: آلدگی تمام سلول‌ها)** در کلیه  $\leftarrow$  اپی‌تیلیوم توبول و آندوتیلیوم گلومرول

**نکته:** به علت خاطره از دیاد حساسیت قبلی، پاسخ بافتی شدید سبب احاطه کردن سریع عفونت می‌شود بنابراین لنفاویتی شیوع کمتری خواهد داشت.

در افراد HIV+ که با مشکلات ریوی مراجعه می‌کنند، نیز باید به سل ثانویه توجه داشت:

در  $CD4+ > 300/mm^3$ : سل ثانویه معمول (گرفتاری قله ریه و تشکیل کاویتی) دیده می‌شود.

در  $CD4+ < 200/mm^3$ : تابلوی مشابه سل پیشرونده اولیه (درگیری لوب‌های میانی و تحتانی، لنفاویتی ناف ریه بدون تشکیل کاویتی) دیده می‌شود.

★ **توجه:** در سل ریوی پیشرونده، درگیری حفره پلور در همه موارد دیده می‌شود.

گره‌های لنفاوی کمتر از سل اولیه درگیر می‌شود و همچنین ایجاد حفره (حفره) به سهولت رخ می‌دهد. به علاوه سل ثانویه بسیار عفونت زا می‌باشد (خلط حاوی باسیل فراوان است).

### سل ارزنی (Miliary TB)

در سل ارزنی ریوی، میکروارگانیسم از طریق لنفاویک‌ها به مجاري

لنفاوی اصلی و سپس سمت راست قلب رسیده و از طریق شریان ریوی در ریه منتشر می‌شود. کانون‌های کوچک ( $2mm$ ) زرد متامیل به سفید

در سرتاسر پارانشیم ریه پخش می‌شود.

حفره پلور همیشه درگیر است و پلورال افیوزن، آمپیم یا پلوریت انسدادی فیروزه رخ می‌دهد.

لنفادنیت سلی: شایعترین فرم سل خارج ریوی است که معمولاً در گردن، تک کانونی و بدون بیماری خارج عدد لنفاوی رخ می‌دهد

(اسکروفولا)

ممکن است برخی باسیل‌ها از طریق ورید ریوی به قلب و از آنجا به گردش خون عمومی رسیده و منجر به ایجاد ضایعات مشابه ریه در هر ارگانی از بدن شود. (سل ارزنی سیستمیک)

سل تک عضوی: درگیری در منتر، کلیه، آدرنال، استخوان

درگیری مهره‌ها بیماری پات نامیده می‌شود.

### TB تشخیص

متداول‌ترین روش، یافتن ارگانیسم اسید فاست در خلط با رنگ آمیزی زیل نسون یا رنگ آمیزی اورامین، رودامین فلورستنت است.

کشت استاندارد طلایی تشخیصی است اما نیاز به  $10$  هفته زمان دارد. روش‌های جدید با ارزیابی متابولیسم مایکروب‌اکتریوم، طی  $2$  هفته نتیجه را مشخص می‌کنند.

برای تشخیص سریع، PCR بر روی DNA مایکروب‌اکتریوم مفید است و می‌تواند  $10$  میکروارگانیسم داخل نمونه را شناسایی کند در

در بروسی میکروسکوپی، اگزودای صورتی و کف آلد (فوم) داخل آلوئول که به صورت اگزودای پشمکی (Cotton Candy) در رنگ آمیزی هماتوکسیلین ارزین (معمول) می‌باشد دیده می‌شود. رنگ آمیزی اختصاصی جهت ارگانیسم لازم است که با رنگ آمیزی نقده، فرم کیستیک میکروارگانیسم به صورت گرد یا فنهان هائند در اگزودای آلوئولی دیده می‌شود.

**نکته:** حساس‌ترین و بهترین روش تشخیص پنوموسیستیس شناسایی میکروارگانیسم درمایع BAL یا خلط یا بیوپسی از راه برونیش (TBLB) با استفاده از ایمنوفلورسنت (IF) می‌باشد.

### (۳) کاندیدیاز

در بروسی میکروسکوپی، در بررسی‌های بافتی، کاندیدا‌لبیکنس به صورت بلاستوکوئیدی (مخمرهای جوانه true hypha، Pseudohypha (هايف های کاذب) و زنده، (هايف حقیقی) دیده می‌شود و هایف کاذب، معیار تشخیصی مهمتری می‌باشد.

برای تشخیص بهتر رنگ آمیزی‌های قارچی مثل PAS و GMS (نقره متاتامین گوموری) کمک کننده است.

اندوکاردیت کاندیدایی شایعترین اندوکاردیت قارچی در بیماران دارای درجه مصنوعی یا معتادین تزریقی می‌باشد.

### (۴) کریپتوکوک نیوفورمنس

در بروسی مورفولوژی، مشاهده شکل مخمری با کپسول ضخیم و زلتینی بدون true hypha و pseudohypha به نفع کریپتوکوک نیوفورمنس می‌باشد. (برخلاف کاندیدا) در رنگ آمیزی H & E معمول، کپسول قابل رویت نبوده و به صورت یک هاله شفاف دیده می‌شود. کپسول در رنگ آمیزی‌های PAS (پریودیک اسید شیف) و هم‌رنگ هندی (Indian ink) دیده می‌شود. به علاوه تست آنکلوتیناسیون لاتکس، به علت آنتی زن کپسول در بیش از ۹۵٪ بیماران مثبت می‌شود.

سلول‌های آلدہ شامل اپتیلیال، اندوتیلیال و ماکروفاز بسلیا) بزرگ بوده و پلئومورفیسم هسته‌ای و سلولی (تفاوت شکل و اندازه) نشان می‌دهند. انکلوزیون‌های بازوپیل داخل هسته‌ای با هاله‌ای شفاف احاطه شده و نمای شبیه چشم چهد (Owl's eye) را ایجاد می‌کند. گاهی انکلوزیون‌های بازوپیل کوچکتر نیز در سیتوپلاسم دیده می‌شود.

در ریه، ارتضای سلول‌های تک هسته‌ای در بافت بینابینی، سلول‌های بزرگ حاوی انکلوزیون و کانون‌های نکروز دیده می‌شود که ممکن است به سمت ARDS پیشرفت نماید.

**تظاهر بالینی:** شایعترین علامت بالینی عفونت CMV در افراد با ایمنی مناسب، پس از دوره نوزادی، یک بیماری شبه منوکلوز عفونی است. (به صورت تب، لنفوسيتوز آتیپیک، لنفادنوباتی و هیاتومگالی)

**نکته:** یکبار ابتلا به CMV (با یا بدون علامت)، سرم فرد را تا پایان عمر مثبت نموده و ویروس در لکوستها مخفی می‌ماند.

- **عفونت CMV** در نقص ایمنی در سه گروه بیشتر است:
  - ✓ دریافت کنندگان بیوند (قلب، کبد، کلیه)،
  - ✓ دریافت کنندگان بیوند آلوئینیک مغز استخوان،
  - ✓ مبتلایان به ایدز، (شایع‌ترین ویروس فرصت طلب در مبتلایان به ایدز CMV است).

### (۲) پنومونی پنوموسیستیس

توسط قارچی به نام پنوموسیستیس Jiroveci (با نام قبلی پنوموسیستیس کارینی) ایجاد می‌شود که امروزه جزء قارچ‌ها طبقه‌بندی می‌شود.

عفونت با P.Jiroveci عمدتاً محدود به ریه است و سبب ایجاد پنومونی بینابینی می‌شود. عمدتاً عفونت در افراد با نقص ایمنی بوجود می‌آید.

تظاهر تبییک به صورت تب، سرفه خشک و تنگی نفس همراه با اینفلیتاسیون دوطرفه اطراف ناف و قاعده‌ی ریه در گرافی می‌باشد.



## کارسینوم بروونکوژنیک

۴ نوع عمده آن شامل آذنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول کوچک و کارسینوم با سلول بزرگ است. کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول کوچک بیشترین ارتباط را با سیگار کشیدن دارد. در حالی که شایع ترین تومور در زنان غیرسیگاری و کمتر از ۴۵ سال، آذنوکارسینوم می‌باشد. حداقل سن بروز آن ۷۰-۶۰ سالگی بوده و در مردان ۲ برابر بیشتر از زنان می‌باشد.

**ریسک فاکتورها:** شامل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی می‌باشد.

۱. مصرف سیگار (قوی ترین)
  ۲. ترکیبات رادیواکتیو، اورانیوم
  ۳. آربست؛ آربست به تنهایی خطر کارسینوم ریه را ۵ برابر افزایش می‌دهد و در صورت همراهی با مصرف سیگار ۵۵ برابر خطر ابتلا را افزایش خواهد داد. (همراهی با سیگار شانس مزوتلیوم را افزایش نمی‌دهد.)
  ۴. آرسنیک (آنزیوسارکوم کبد نیز ایجاد می‌کند)
  ۵. کرومیوم، نیکل، کلریدوینیل
  ۶. گاز خردل
  ۷. پلیمورفیسم ژنتیکی در دستگاه آنزیم منوکسیزناز P-450 که ترکیبات شیمیابی سیگار را به پروکارسینوژن‌های فعال تبدیل می‌کند.
  ۸. حذف کروموزوم 3P
- از نظر ژنتیکی سرطان‌های ریوی مرتبه با سیگار در اثر تجمع پلکانی چهش‌ها رخ می‌دهد که توالی تغییرات مولکولی تصادفی نبوده و مسیر قابل پیش‌بینی را طی کرده که به موازات پیشرفت بافتی به سمت سرطان است مثلاً حذف 3p بسیار زودرس و جهش KRAS و P53 و واقعه دیررس است.

## انواع تومورهای بدخیم ریه

کارسینوم‌های ریه به دو دسته تقسیم می‌شوند: سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC) و سرطان ریه با سلول غیرکوچک (NSCLC) همه SCLC‌ها در هنگام تشخیص متاستاز داده‌اند و لذا درمان جراحی مؤثر نخواهد بود و بهترین درمان آنها شیمی درمانی با یا بدون پرتو درمانی است. در مقابل NSCLC‌ها به شیمی درمانی پاسخ نمی‌دهند و بهترین روش درمان آنها جراحی است.

در وضعیت اینمی مناسب؛ واکنش گرانولومی و در ضعف اینمی؛ تجمع میکروارگانیسم با یا بدون ارتضاح التهابی دیده می‌شود که می‌تواند تجمعات قارچ به صورت تودهای ژلاتینی در منتزه یا فضاهای وسیع دور عروقی (فضاهای ویرشو - رابین) ضایعات شبیه جباب صابون (Soap bubble) را ایجاد می‌کند.

## (۵) موکورهای کوز و آسپرژیلوس

هر دو جز عفونت‌های فرصت طلب بوده و در افراد با نقص اینمی شایع می‌باشد.

در مورفولوژی واکنش التهابی غیراختصاصی و چرکی و گاه گرانولوماتوز دیده می‌شود اما تمایل تهابم به جدار عروق و ایجاد انفارکت، نکره عروقی و فونزیزی از خصوصیات این قارچ‌ها می‌باشد.

**موکور، از گروه زیگومیست‌ها** بوده و هایف آنها قادر دیواره و دارای زاویه **قائمه** در انشعابات می‌باشد.

در بررسی مورفولوژی آسپرژیلوس، هایف‌های دیواره‌دار با انشعابات یا زاویه **حاده** دیده می‌شود.

**آسپرژیلوما** (Fungal ball)، تجمعات قارچ‌ها در کاویته‌های ریوی از قبل موجود می‌باشند و می‌تواند زمینه را برای عفونت ثانوی و همپوشانی فراهم کند.

## تومورهای ریه

تقسیم بندي تومورهای ریه:

ثانویه: متاستاز

اولیه:

- خوش‌خیم؛ هامارتوم (شایع ترین)
- بدخیم (کارسینوم، کارسینوئید، بدخیمی‌های مزانشیمی و لنفوم)

## هامارتوم ریه

شایع ترین ضایعه خوش‌خیم ریه به صورت ضایعه کروی، کوچک و با حدود مشخص با **نمای شبیه سکه** Coin-like در گرافی می‌باشد. در بررسی بافت‌شناسی بافت درهمی از غضروف بالغ (بافت غالب)، بافت چربی، بافت فیبرو و عروق خونی دیده می‌شود.

در بافت شناسی آدنوکارسینوم، الگوهای آسینی (غده‌ای)، پاپیلاری و توپر دیده می‌شود که برای تأیید تشخیص زیرگروه Solid (توپر) رنگ آمیزی موسین جهت بررسی موسین داخل سلولی ضرورت دارد.

آدنوکارسینوم minimally invasive (با تهاجم کمتر): آدنوکارسینوم کوچکتر از 3cm و عمق تهاجم کمتر از 5mm است.

#### خصوصیات ژنتیکی در آدنوکارسینوم:

✓ جهش انکوژن EGFR (رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال) سبک در تعدادی از آدنوکارسینوم‌ها به ویژه خانم‌های غیرسیگاری دیده می‌شود که به درمان مهار کننده سیگنال EGFR پاسخ می‌دهد.

☞ نکته: در IHC شبیه SCC شاخص‌های اپی‌تیالی را بیان می‌کنند.

سندرم‌های پارانوپلاستیک مرتبط با آدنوکارسینوم ریوی: شامل اختلالات هماتولوژیک شامل ترومبوغلوبینت مهاجر، DIC و آندوکاردیت غیرباتریال ترومیوتیک (NBTE) می‌باشد.

#### آدنوکارسینوم: In situ

که قبلاً برونوکوآلتوئلار کارسینوم گفته می‌شد، در بخش‌های ممدیطی (یه) شایع‌تر بوده و به صورت یک ندول منفرد با قطر کمتر از 3cm می‌باشد.

در مورفولوژی مشخصه اصلی آن، رشد سلول‌های تومورال به صورت تک لایه در امتداد ساختارهای از قبل موجود آلتوئل با هفظ ساختار اولیه آن است. سلول‌ها نمای رشد لپیدیک Lepidic (قرارگیری پروانه روی حصار) را تقلید می‌کنند. اما موجب تخریب ساختار آلتوئل یا تهاجم به استرومای نهی شوند. (برخلاف آدنوکارسینوم مهاجم) در بافت‌شناسی، سلول‌ها خصوصیاتی آتیپیک مشابه AAH با پلثومورفیسم هسته‌ای بیشتر را نشان می‌دهند.

☞ نکته: در آدنوکارسینوم‌های ریه مشابه توالی آدنوم کارسینوم کولون، توالی به صورت AAH ← آدنوکارسینوم ← in situ آدنوکارسینوم مهاجم دیده می‌شود.

#### کارسینوم‌های غیرسلول کوچک (NSCLC)

##### کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC):

در مردان سیگاری شایع است. در برونشهای اصلی، به صورت ضایعات Central دیده می‌شود و انتشار آن به خارج به کنده صورت می‌گیرد. ممکن است توده‌های بزرگ SCC ریه دچار نکروز مرگزی و بدنبال آن تشکیل گاویتی شوند که نباید با کاویتی بیماری‌های عفونی اشتباه شود.

☞ نکته: در انواع خوب تمایز یافته مروارید کراتینین (Keratin Preal) و پلهای بین سلولی دیده می‌شود. ضایعات پیش‌ساز SCC عمدهاً چند سال قبل از بروز تومور مهاجم دیده می‌شوند: شامل متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی و سپس کارسینوم درجا (in situ) بوده که ضایعات قبل از تشخیص در گرافی یا قبل از بروز علائم، در اسیمه‌های سیتولوژی به صورت سلول‌های آتیپیک در نمونه خلط یا برash برونشیال یا شستشوی برونشیال قابل تشخیص‌اند. زمانی که تومور علامت‌دار مهاجم ایجاد گردد، تومور مشخص با انسداد برونش اصلی موجب التکنازی و عفونت می‌شود.

☞ نکته: سلول‌ها شاخص‌های اپی‌تیالی مثل CK، CEA، EMA و (سایتوکراتین) در IHC بیان می‌کنند.

سندرم پارانوپلاستیک همراه با SCC: هیپرکلسی می‌به علت ترشح PTH-rP دیده می‌شود.

#### آدنوکارسینوم:

شایع‌ترین بدخیمی ریه در خانم‌های زیر ۴۰ سال و غیرسیگاری می‌باشد و کمترین ارتباط را با مصرف سیگار دارد. اغلب به صورت ضایعات همیط ریه و در محل اسکارهای ریه تشکیل می‌شود (Scar Carcinoma) با اینکه رشد آهسته و سایز کوچکتر از بقیه انواع دارد، در همان مراحل ابتدایی متاستاز گسترده می‌دهند. اغلب چند کاتانی بوده و ممکن است به صورت کانون تراکم شبیه پنومونی دیده شود.

☞ نکته: ضایعات پیش‌ساز آن شامل AAH (هیپرپلازی آتیپیک آدنوماتوس) و سپس آدنوکارسینوم درجا (In situ) می‌باشد.

AAH به صورت ناحیه‌ی مشخصی از تکثیر اپی‌تیال با ضخامت  $\geq 5$  میلی‌متر از سلول‌های مکعبی تا استوانه‌ای کوتاه با هایپرکرومی مسطه، پلثومورفیسم و هستک‌های برجسته می‌باشد. این ضایعات شبیه آدنوکارسینوم منوکلونال بوده و چهش‌های KRAS شبیه کارسینوم نشان می‌دهند.



## ◆ کارسینوم سلول بزرگ:

تومور اپی تیالی بدخیم تمایز نیافته که **قاد نماهای سلولی کارسینوم نورواندوکرین و قادر تمایز غده‌ای یا سنگفرشی است.**  
تومور مشکل از سلول‌های با هسته بزرگ، هستک برجسته و سیتوپلاسم متوسط می‌باشد.

## کارسینوفید برونشی

%۵ نوپلاسم‌های ریه را دربرمی‌گیرد و عمدتاً در سنین ۴۰ سالگی (جوائز از کارسینوتئید روده‌ای) بروز می‌کند.

از سلول‌های نورواندوکرین کولچیتسکی موجود در مخاط برونشی مشتق می‌شوند دارای گرانول‌های مترشحه عصبی با مرکز متراکم در سیتوپلاسم بوده اما بندرت پلی‌پیتید هورمونی فعال ترشح می‌کنند.  
به عنوان **کارسینوم نورواندوکرین درجه پایین** محسوب می‌شوند و شامل دو نوع تیبیکال و آتبیکال می‌باشند که هر دو به وسیله‌ی جراحی قابل برداشت و درمان پذیرند.

در بورسی ماکروسکوپی، از بدنه‌نش‌های اصلی منشاء گرفته، به صورت توده‌های پولیوئید داخل مجرایی و کروی همراه با انسداد برونش رشد کرده یا به صورت پلاکی به جدار نفوذ می‌کند و گسترش دور برونش به صورت ضایعات دکمه یقه (Collar - bottton) را ایجاد می‌کند. در کل حاشیه ضایعه کاملاً مشخص است.

در بورسی میکروسکوپی، **کارسینوتئید تیبیک از دستجات سلول‌های یکدست**، با هسته منظم و گرد و کروماتین ظریف (گرانول فلفل نمکی) با **میتوز انک** یا بدون **میتوز** و پلثومورفیسم انک تشکیل شده‌اند.

در صورت بروز میتوز بیشتر، پلثومورفیسم بیشتر و کانون کوچک نکروز، **کارسینوتئید آتبیک** ایجاد می‌شود که میزان متابازار لتفاوی دور دست بیشتری دارند و در ۴۰-۲۰٪ موارد چهش TP53 دیده می‌شود.  
**کنکته:** کارسینوتئید تیبیک، کارسینوتئید آتبیک و Small cell carcinoma، طیف بدخیمی‌های نورواندوکرین را تشکیل می‌دهند که به ترتیب یاد شده، تهاجم بافتی و میزان بدخیمی در آنها افزایش می‌یابد.

## کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC)

با مصرف سیگار بسیار مرتبط بوده و مشکل از توده‌های مرکزی و خاکستری رنگ می‌باشد و با انتشار زودرس به پارانشیم ریه، غدد لنفاوی و مدیاستن و انتشار سیستمیک همراهند.

در بررسی میکروسکوپی، صفحات سلول‌های گرد تا دوکی (دو برابر لنفوسيت) با سیتوپلاسم انک، هستک غیرواضح و کروماتین ظریف گرانول (نمای salt & pepper) دیده می‌شود.

**میتوز** شایع بوده و **ذگو** در همه موارد دیده می‌شود.  
سلول‌ها شکننده بوده و در تهیه بیوه‌پسی و برش تکه تکه (**Crush artifact**) می‌شوند. از خصوصیات دیگر سلول‌ها، در اسمیر **molding** (قالبگیری) هسته‌ها می‌باشد که به علت فشردنی سلول‌های تومورال حاصل شده است.

✓ کارسینوم سلول کوچک ریه در هنگام تشخیص تقریباً همیشه متابازار داده پس جراحی برای درمان، کاربرد ندارد.

منشاء سلولی این تومور از **سلول‌های نورواندوکرین** ریه است که دارای گرانولهای الکترون دنس در میکروسکوپ الکترونی بوده و در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، حاوی **کروموجگانین**، سیناپتوفیزین و **NSE** (انولاز اختصاصی نورون) می‌باشد.

گاه شاخص‌های اپی تیالی همچون CEA، CK، EMA و CEA نیز باز می‌شود.

در بررسی ژنتیکی، حذف 3P، چهش RB، چهش P53 دیده می‌شود.

SCLC مارکرهای نورواندوکرین را بیان کرده و تعدادی هرمون پلی‌پیتیدی ترشح می‌کند که عامل سندروم پارانتوپلاستیک هستند.  
سندروم‌های پارانتوپلاستیک همراه در SCLC: سندروم کوشینگ (ناشی از افزایش ACTH)، SIADH، سندروم میاستیک، سندروم آیتون لامبرت، نوروباتی محیطی، پلی‌میوزیت، چماقی شدن انگشتان،

سینوسیال) و هستگاه‌های برجهسته اوزیونوفیلی تشکیل شده است و در لابلای آنها نفوذ فراوان لنفوسیت‌های T بالغ دیده می‌شوند. متاستاز به غدد لنفاوی گردشی و نواحی دوردست وجود دارد. و سلول‌های تومورال به رادیوتراپی حساس می‌باشند.

### مزوتلیوم بدخیم

از پلور جداری، احتشایی و کمر صفاق و پریکارد منشاً می‌گیرد. قرارگیری هم‌زمان در معرض آریست و مصرف سیگار، خطر مزوتلیوم را افزایش نمی‌دهد. احتمالاً آریست (از نوع الیاف آمفیبول)، متابولیزه نشده و در تمام عمر در بدن باقی می‌ماند. شایعترین ژن‌های جهش یافته در مزوتلیوم تک‌گیر، **جهش BAP1** یک ژن سرکوبگر تومور است. معمولاً قبل از ایجاد مزوتلیوم بدخیم، فیبروز پلور گستردگی و تشکیل پلاک پلور رخ داده که به راحتی در CT اسکن مشاهده می‌شود. ریه‌ی فرد مبتلا توسط غلافی زرد-سفید، سفت و گاه ژلاتینی از تومور که فضای جنبی را مسدود کرده است، پوشیده می‌شود.

### پاپیلوم حنجره

برجستگی‌های تمشك مانند ( $> 1\text{ cm}$ ) واقع بر طناب‌های صوتی حقیقی هستند که در بافت شناسی از برآمدگی‌های انگشتی شکل پوشیده از اپیتلیوم سنگفرشی منظم و هسته مرکزی همبندی-عروقی تشکیل شده‌اند.

ضایعات مزبور با HPV 6,11 مرتبط بوده و مهمترین علت ایجاد ضایعات در اطفال، انتقال عمودی از مادر در حین زایمان است. بنابراین واکسیناسیون HPV در زنان سنین باروری از ایجاد ضایعه جلوگیری می‌کند.

در بالغین منفرد بوده اما در کودکان متعدد است که پاپیلوماتوز راجعه‌ی تنفسی (RRP) گفته می‌شود که بدنبال برداشتن، عود می‌کند.

### کارسینوم حنجره

از ریسک فاکتورهای SCC حنجره که شایع‌ترین ضایعات را شامل می‌شوند می‌توان به سیگار (مهمنترین)، الكل و آریست و HPV اشاره کرد.

**۱- کانسر گلوتیک (۶۰-۷۵٪):** عمدتاً از نوع SCC کراتینیزه با تمایز خوب تا متوسط هستند و در مخاط مجاور هیبری‌پلازی، دیسپلازی یا CIS دیده می‌شود. ضایعات عمدتاً به حنجره محدود بوده و به علت عروق لنفاوی اندک در گلوت انتشار خارج حنجره‌ای شایع نمی‌باشد.

**۲- کانسر سوپر اگلوتیک (۴۰-۲۵٪):** ناحیه مزبور غنی از عروق لنفاوی بوده، متاستاز به غدد لنفاوی گردشی شایع است.

**۳- کانسر ساپ گلوتیک (۵-۲٪):** این گروه تا مراحل پیشرفته عالیم بالینی چندانی ایجاد نمی‌کنند و بیمار با بیماری پیشرفته مراجعه می‌کند.

- در بررسی بافت شناسی: مزوتلیوما ۳ الگوی رشد وجود دارد: **اپی‌تلیوئید و سارکوماتوئید یا مخلوط**. فرم اپی-تلیوئید بیشتر به سلول‌های اپی‌تلیومی شباهت دارد و فرم سارکوماتوئید بیشتر الگوی دوکی را نشان می‌دهد.
- **فرم اپیتلیوئید:** سلول‌های مکعبی پوشاننده فضاهای توپولی یا میکروسیستی بوده که از آن جوانه‌های پاییلاری کوچک بیرون می‌زند، شایع‌ترین نوع مزوتلیوم بدخیم بوده و امکان اشتباه شدن با آدنوکارسینوم ریه وجود دارد.
- **فرم سارکوماتوئوز:** مشکل از سلول‌های دوکی و شبیه فیبروبلاست بوده که به صورت صفحات سلولی رشد می‌کنند. (شبیه سارکوم)
- **نوع مخلوط یا بایفارازیک:** هر دو ناحیه سارکوماتوئوز و اپیتلیوئید را دارد.

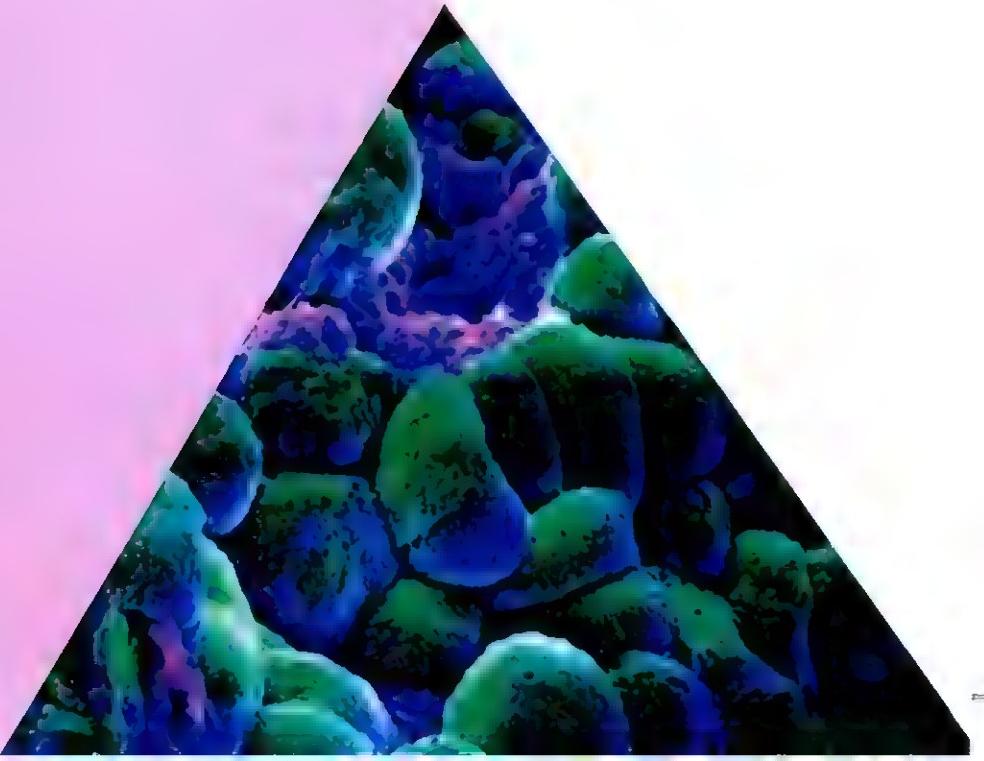
### کارسینوم نازوفارنکس

به علت ارتباط قوی با EBV (عامل محیطی) و فراوانی در افراد چینی (عامل زنگیکی) اهمیت دارد. برخلاف لنفوم بورکیت ژنوم EBV در تمام موارد وجود دارد.

- در بررسی بافت شناسی، سه الگوی بافتی دیده می‌شود:
  - ۱. Keratinizing SCC
  - ۲. Nonkeratinizing carcinoma
  - ۳. Undifferentiated carcinoma کارسینوم تمایز نیافته، شایع‌ترین زیرگروه بوده و بیشترین نزدیکی با EBV را دارد.
- سلول‌های اپی‌تلیال بزرگ با حدود نامشخص سلولی (رشد

**بیماری‌های قلب**

**فصل دوازدهم**



# بیماری‌های قلب

## نارسایی احتقانی قلب

در کید، احتقان پاسیو به صورت احتقان سینوزوئیدی مرکز لبولی و آتروفی هپاتوستیت‌های مرکز لبولی می‌باشد. نواحی مرکزی محتقان با حاشیه کم رنگ‌تر در نمای ماکروسکوپی به صورت کبد جوز‌هندی (*nutmeg liver*) دیده می‌شوند. در نارسایی مزمن نیمه راست قلب، مناطق مرکزی فیبروتیک شده و **لیدروز** قلبی ایجاد می‌شود.

**در سیدروز الكلی هم فیبروز مرکز لبولی ایجاد می‌شود.**  
narasyi سمت راست قلب و افزایش فشارخون پورت نیز منجر به اسپلنتومگالی احتقانی شده و در طحال نیز اتساع شدید سینوزوئیدها دیده می‌شود. در فضاهای پلور و بیریکارد و پریتوئن، تجمع مایع دیده می‌شود که عمدتاً از نوع ترنسودا می‌باشد.

### بیماری‌های مادرزادی قلب

عدم‌ناشی از اختلالات جنبشی در جریان هفت‌های ۳-۸ بارداری هستند و علت ناهنجاری در ۹۰٪ موارد ناشناخته است. عوامل محیطی (سرخچه مادرزادی، تراویزون‌ها، دیابت مادر) و عوامل ژنتیکی (تریزومنی ۲۱، ۱۸، ۱۵، ۱۳ و سندروم ترنر) در ایجاد بیماری‌ها دخیل هستند.

أنواع بیماری‌های مادرزادی قلب عبارت است از:

۱. بیماری‌های ایجاد کننده شانت چپ به راست
۲. بیماری‌های ایجاد کننده شانت راست به چپ
۳. بیماری‌های ایجاد کننده انسداد در مسیر جریان خون

### شانت‌های چپ به راست

شایع‌ترین مalfورماسیون‌های مادرزادی هستند که **لیدانوز** تظاهر اصلی آنها نیست و شامل ASD، VSD و PDA (مبرای شریانی باز) هستند.

شانت چپ به راست طول کشیده در نهایت منجر به هیپرتانسیون ریوی و ورود خون غیراکسیژن به جریان خون سیستمیک و ایجاد شانت راست به چپ می‌شود.

### نقص دیواره دهلیزی (ASD):

معمولًا اولین بار در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود و بسیاری از آنها به صورت خودبخود بسته می‌شوند.

به دنبال اختلال عملکرد سیستولیک که ناشی از انقباض ناکافی می‌کارد است (در IHD و HTN)، نارسایی دیاستولیک که ناشی از اختلال در شل شدن و پر شدن قلب به میزان کافی است. (در دیابت، LHV، فیروز میوکارد، رسوب آمیلوئید یا پریکارڈیت فشاری)، اختلالات دریچه‌ای (اندوکاردیت) یا افزایش حجم مایع یا فشار رخ می‌دهد. پاسخ عضله قلب نسبت به افزایش حجم یا فشار، هیپرتروفی است. هیپرتروفی در ظاهر به دو فرم eccentric، concentric دیده می‌شود.

- :Concentric های هیپرتروفی**
۱. عامل محرک آن بیش بار فشاری است (HTN و تنگی دریچه‌ای)
  ۲. افزایش قطر میوسمیت
  ۳. افزایش ضخامت دیواره قلبی

### ویژگی‌های هیپرتروفی :Eccentric

۱. بیش بار حجمی (narasyi دریچه‌ای و شانت)
۲. افزایش طول میوسمیت
۳. افزایش اندازه حفره قلبی

میوکارد هیپرتروفیک نیاز بیشتری به اکسیژن داشته و با توجه به اینکه بستر مویرگی میوکارد همزمان افزایش نمی‌باید، میوکارد مستعد ایسکمی خواهد بود.

### انواع CHF

• نارسایی نیمه چپ قلب: تغییرات میکروسکوپی در نارسایی قلب غیراختصاصی هستند و شامل هیپرتروفی میوسمیتی با فیبروز بینایینی است. ریه‌ها در ظاهر محتقان و کفالود بوده و در میکروسکوپی، مایع ترنسودا در فضای دور عروق و یافت بینایینی و به دنبال آن ادم جدار آلوئول و سپس ادم داخل آلوئول دیده می‌شود.

به دنبال افزایش فشار در ورید ریه، خونریزی‌های کوچک در مویرگ آلوئولی رخ می‌دهد. ماکروفازهای آلوئولی RBC را می‌بلعند و حاوی هموسیدرین می‌شوند. (**Heart failure cell**).

• نارسایی نیمه راست قلب: شایع‌ترین علت نارسایی قلب راست، نارسایی قلب چپ است. اثرات مورفو‌لوزیک و بالینی نارسایی نیمه راست قلب در احتقان وریدهای سیستمیک پورت منعکس می‌شود.



#### **◆ چاچایی عروق بزرگ (TGA)**

تئورت از بطن راست و شریان پولمونر از بطن چپ منشا می‌گیرد. RV TGA چار هیپرتروفی و LV دچار آتروفی می‌شود. مهمترین تظاهر سیانوز است.

فناهنگاری‌های افسدادی

نهاده مترین خصایع انسدادی در جریان خون شامل تنگی در پیچه ریوی، تنگی یا آتزی در پیچه آنورت و کوارکتاپسیون آنورت است.

کوارکتسیون آئورت

- فرم preductal (infantile) با هیپوپلازی قوس آنورت پروگزیمال به PDA که منجر به سیانوز اندام تحتانی می‌شود.
  - فرم post ductal (adult) با استیغ مشخص داخل لومن آنورت نزدیک به لیگامان آرتربیوزوم. معمولاً بدون علامت هستند در نیمی از موارد با دریجه آنورت دولتی همراهی دارد.

سیاری ایسکیک قلبی (IHD)

در بیش از ۹۰٪ موارد، IHD در نتیجه کاهش جریان خون کرونر ثانویه به بیماری عروقی انسدادی ناشی از آتروواسکلروز است.

پاسخ میوکارد به ایسکمی

از نظر مکانی، آزاد برجسته ناپذیر میوسیت‌های ایسکمیک، ابتداء در نامه زیر اندوکارد رخ می‌دهد. چون این بخش آخرین ماحیه‌ای است که خون را از عروق اپیکاردی دریافت می‌کند، با این وجود، نامه بسیار باریکی از میوکارد که دقیقاً زیر اندوکارد قرار دارد از تکروز درمان می‌ماند زیرا اکسیژن را از راه انتشار از داخل بطن دریافت نمی‌کند.

انواع اکتوس های جداری (مووال)، ۵۰٪ یا بیشتر ضخامت دیواره مبیوگارد را در گیر می نماید.

### أنواع آن عماد تند از:

- Ostium Secundum ASD** • شایعترین نوع ASD است (۹۰٪) موارد) علت آن نقص در دیواره ثانویه در ناحیه‌ای نزدیک سوراخ پیشی است.

:Ostium Primum ASD •

۵٪ موارد را شامل می‌شود و از عدم اتصال دیواره اولیه و بالشتک اندوکارداری، در پایین ترین قسمت دیواره دهلیزی ناشی می‌شود. ممکن است به دریچه‌های میترال و سه‌لقی نیز گسترش یابد. در سندروم داون شایع است. در مبتلایان به سندروم داون شایع است.

**Sinus Venosus ASD** • در ۵٪ موارد رخ می‌دهد و نقص در

قسمت فوچانی دیواره دهلیزی نزدیک به ورودی ورید اجوف فوچانی است و با تاهمچاری درناز وریدهای ریوی به دهلیز راست یا SVC همراه است.

نقایص دیواره بطنی (VSD)

در VSD دیفکت بین بطئی بیشتر در بخش غشایی سپتوم بین بطئی دیده می‌شود. اگر در بخش عضلانی باشد ممکن است خود به خود در کوککی، پسته شود.

شانت‌های راست به چپ

سیانوز در بدو تولد ظاهر اصلی این دسته می‌باشد. نتایج بالینی سیانوز سیستمیک شدید شامل، چماقی شدن نوک انگشتان دست و پا، یلو سیستمی و آمبولی‌های یارادو-کسیکال است.

◆ **تتر الورى فالوت (Tetralogy of Fallot)**: شاعترین

ناهنجاری مادرزادی سیانوتویک قلب است (شایعترین ناهنجاری که در نوزادی سیانوز می‌دهد TGA است).

۱۰۰ جزو آن عبارتند از:

- PS .۱  
VSD .۲  
۳. آنورت سوار بر VSD  
۴. هیستوگرام ایجاد شده است

شدت سیانوز به میزان انسداد خروجی بطن راست وابسته است. به علت همیتروفی بطن راست قلب به شکل چکمه (**Boot shape**) در می-  
اند. ول، حفاظت سمت حب قلب اندازه طبیعی دارند.

نتایج همودینامیک TF:

- ۱ شانت راست به چپ
  - ۲ جریان خون کاهش یافته ریوی
  - ۳ افزایش حجم های آنورتی

## تغییرات مورفولوژیک بعد از MI

- طی ۱۲-۲۴ ساعت:
  - در ماکروسکوپی تغییر رنگ قرمز یا آبی ناشی از خون راکد و بی حرکت دیده می‌شود.
  - در میکروسکوپی: ادامه نکروز انعقادی همراه با پیکنوز هسته، هیپرآزوینوفیلی میوسیت‌ها و نکروز نوار انقباضی Contraction band necrosis (ناشی از تأثیر کلسیم زیاد خارج سلولی بر روی اکتنین و میوزین) و آغاز ارتشماع نوتروفیل مشاهده می‌شود.
  - روز ۱ تا ۳ بعد از انسداد: در ماکروسکوپی؛ ناحیه انفارکته دارای مرزی مشخص و زرد رنگ و قوام نرم خواهد بود.
  - در میکروسکوپی؛ حداکثر التهاب حاد در میوکارد نکروتیک دیده می‌شود بعلاوه هسته‌ها از بین می‌روند.
  - روز ۳ تا ۷: در ماکروسکوپی؛ حاشیه انفارکت پرخون و مرکز آن نرم و زرد رنگ خواهد بود و بهبودی از اطراف منطقه انفارکت آغاز می‌شود. در میکروسکوپی؛ شروع ارتشماع ماکروفاژها و فاگوسیتوز میوسیت‌های نکروتیک و دبری‌های نوتروفیل که در حاشیه انفارکت قرار دارند دیده می‌شود.
  - روز ۷ تا ۱۰: در ماکروسکوپی مرکز ناحیه انفارکته به حداکثر رنگ زرد و نرمی رسیده و حاشیه آن قرمز رنگ و پرخون است.
  - در میکروسکوپی فاگوسیتوز کامل سلول‌های مرده و تولید بافت گرانولاسیون فیبروواسکولار در حاشیه آغاز می‌شود.
  - روز ۱۰ تا ۱۴: در ماکروسکوپی حاشیه انفارکت به صورت فرو رفته (به علت انقباض کلاژن) و قرمز خاکستری رنگ است.
  - در میکروسکوپی منطقه انفارکت به وسیله بافت گرانولاسیون گوشتش جایگزین می‌شود (در هفته ۲ تا ۳ پس از MI کامل می‌شود) و تشکیل عروق جدید و رسبوب کلاژن مشهود است.
  - هفته ۲ تا ۸ بعد از MI: در ماکروسکوپی؛ اسکار سفید - خاکستری که از حاشیه به سمت مرکز انفارکت می‌رود دیده می‌شود.
  - در میکروسکوپی؛ اسکار کلاژنی با سلولاریتی پایین بر داریست بافت گرانولاسیون تشکیل شده است.
  - پس از ۲ ماه: هم در ماکروسکوپی و هم در میکروسکوپی اسکار و بافت فیبروی متراکم دیده می‌شود.

از نظر مورفولوژی، روند تغییرات به مدت زمانی بستگی دارد که از آسیب اولیه گذشته است:

- در عرض چند ثانیه تا ۳۰ دقیقه اول بعد از انسداد عروقی؛ گلیکولیز هوایی میوسیت‌ها متوقف و به تولید ناکافی ATP و تجمع اسید لاکتیک منتهی می‌شود که پیامد عملکردی آن از دست دادن قدرت انقباض می‌باشد. این تغییرات در ظاهر (ماکروسکوپی) و میکروسکوپ نوری قابل مشاهده نیست اما در میکروسکوپ الکترونی؛ شل شدن میوفیبریل‌ها، از دست رفتن گلیکوژن و تورم میتوکندری‌ها مشاهده می‌شود.

**نکته:** اگر جریان خون میوکارد در این چارچوب زمانی بازگردد (خونرسانی مجدد)، احتمال بقاء سلول‌ها وجود دارد و در غیر این صورت، آزار برگشت‌ناپذیر (پس از نیم ساعت) رخ خواهد داد.

- طی نیم ساعت تا ۴ ساعت: در میکروسکوپ الکترونی، از هم گسیختگی سارکولم (غشا سلولی میوسیت) و دانسیتیهای آسورف در میتوکندری (نشانه آسیب برگشت‌ناپذیر) دیده می‌شود.

در میکروسکوپ نوری یافته‌ها از فقدان تغییرات تا موجود شدن رشته‌های میوسیت در حاشیه انفارکتوس متغیرند. در بورسی ماکروسکوپیک نیز تغییری مشاهده نمی‌شود. اما در صورت استفاده از رنگ‌های حیاتی منطقه انفارکته رنگ پریده بنظر می‌رسد.

- با گذشت ۱۲-۴ ساعت: در ماکروسکوپی، گاه تغییر رنگ تدریجی میوکارد به صورت نقاط تیره رنگ مشاهده می‌شود. در **بلوسی میکروسکوپیک**، **تظاهر تیبیک** نکروز انعقادی میوسیت‌هاست. کشیدگی میوسیت‌های مرده و غیرقابل انقباض حاشیه انفارکتوس به صورت «الیاف مهم» (Wavy fibers) مشاهده می‌شود همچنین فضاهای داخل سلولی شفاف و بزرگ حاوی آب در میوسیت‌های زنده با قدرت انقباض ناچیز به صورت میوسیت‌های واکتوولار دیده می‌شود.

## بیماری ایسکمیک مزمن قلب

عندتا ناشی از اختلال عملکرد قلبی به علت هیپرتروفی میوکارد بعد از MI است.

### یافته‌های مورفولوژیک عبارتند از:

۱. آتروفی و هیپرتروفی همزمان میوکارد
۲. واکوتولیزاسیون میوسیت‌های زیراندوکارد (نشانه ایسکمی شدید و مزمن)
۳. فیبروز

## تفییر انفارکت در اثر خونرسانی مجدد

هدف از درمان MI حاد، نجات میوکارد ایسکمیک با برقراری مجدد خونرسانی یافته در حداقل زمان است.

خونرسانی مجدد کاملاً بی‌ضرر نبوده و خود سبب ایجاد آسیب موضعی می‌شود که علت آن تا حدی، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط لکوسیت‌های ارتضاح یافته بر اثر خونرسانی مجدد است.

## تفییرات ناحیه انفارکتی بعد از فونرسانی مجدد

### شامل موارد زیر است:

۱. فونزیزی (از عروق آسیب دیده)
۲. تکروز نواحی انتقام‌آور در میوسیت‌هایی که به صورت Contraction band برگشت‌ناپذیر آسیب دیده‌اند. (تشکیل Ischemic Reperfusion در دیده می‌شود).

## ارزیابی آزمایشگاهی MI (بیومارکرهای قلبی)

براساس سنجش میوکلوبین، تربوپوئین‌های T و I و آنزیم‌های کراتین کیناز CK و به ویژه ایزوفرم CK-MB و LDH است. در این میان CK-MB و تربوپوئین (Tn) مساسیت و افتتمانیت بالاتری دارند.

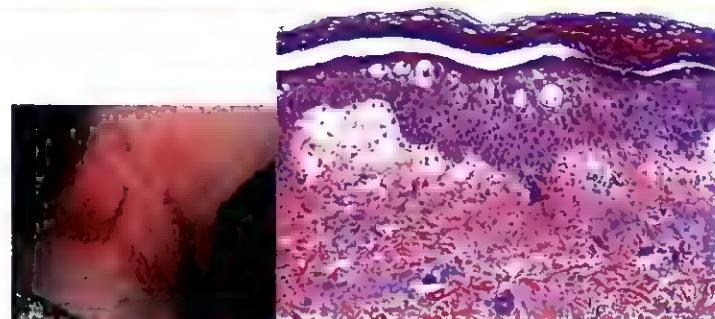
- تربوپوئین‌ها: در افراد سالم TnT، TnI در گردش خون قابل ردیابی نیستند اما ۷-۱۴ ساعت بعد از MI حاد، سطح هر دو Tn افزایش یافته و پس از ۲-۴ روز به اوج می‌رسند و تا ۲-۷ هفته قابل اندازه‌گیری می‌باشد.

- CK-MB: فعالیت CK-MB ۷-۱۴ ساعت بعد از MI آغاز و پس از ۱-۲ روز به اوج می‌رسد و پس از ۳ روز به سطح طبیعی باز می‌گردد.

**نکته:** تربوپوئین و CK-MB در تشخیص مراحل اولیه MI از حساسیت یکسانی برخوردارند، اما چون سطح تربوپوئین به مدت ۷-۱۴ روز بالا ماند، سبب شناسایی MI در طی این مدت می‌شود (علی‌رغم اینکه CK-MB به سطح نرمال می‌رسد).

## فصل اول / پوست

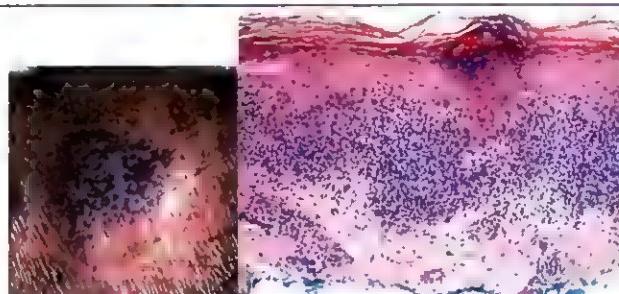
Eczematous dermatitis



Chronic psoriasis



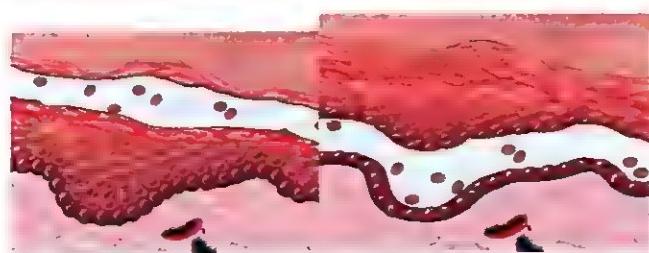
Lichen planus



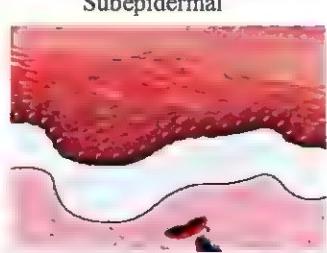
Verruca vulgaris



Subcorneal



Suprabasal



Intraepidermal

**Pemphigus vulgaris.**



**Pemphigus foliaceus**

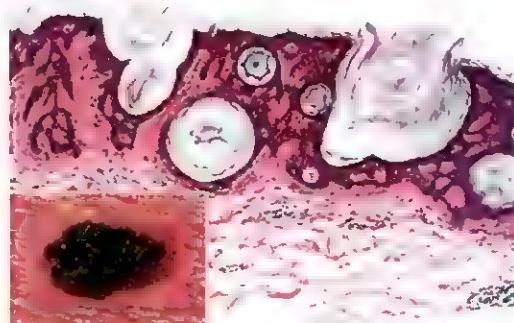


**Bullous pemphigoid**



**Dermatitis herpetiformis.**

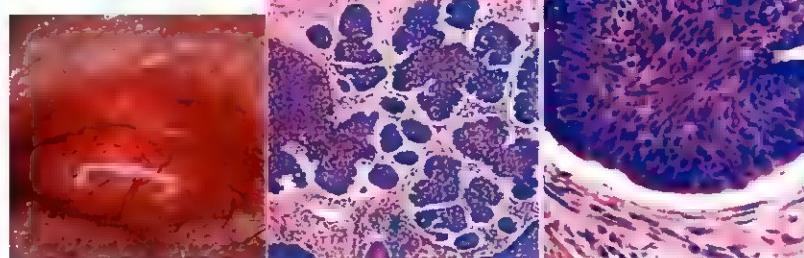
**Seborrheic keratosis**



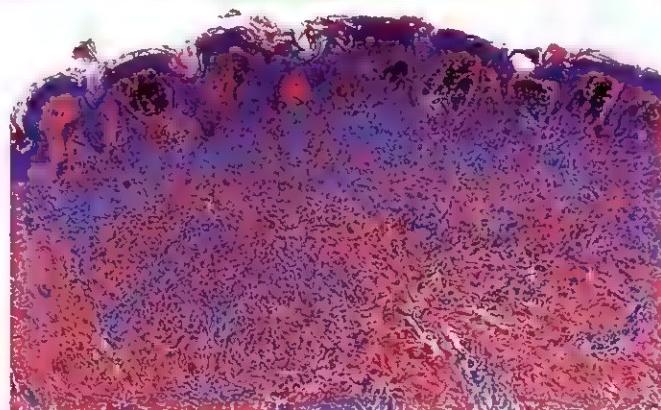


SCC

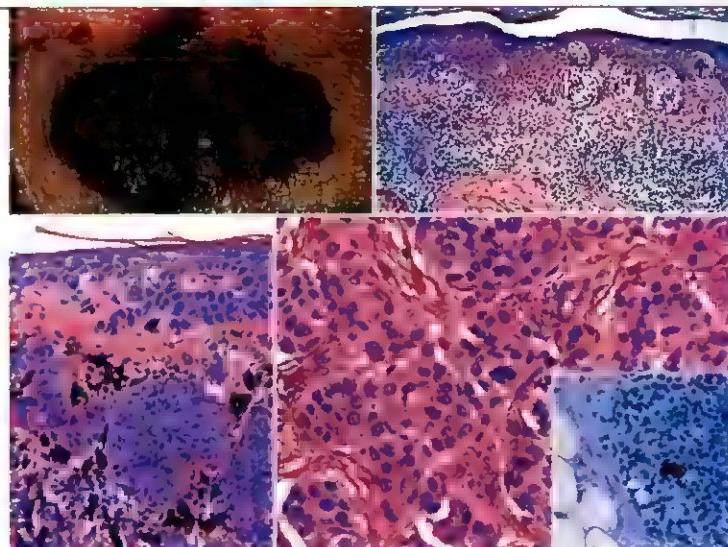
Basal cell carcinoma



Melanocytic nevus



Melanoma.



فصل دوم / دستگاه عصبی مرکزی

Diffuse astrocytomas, Grade II



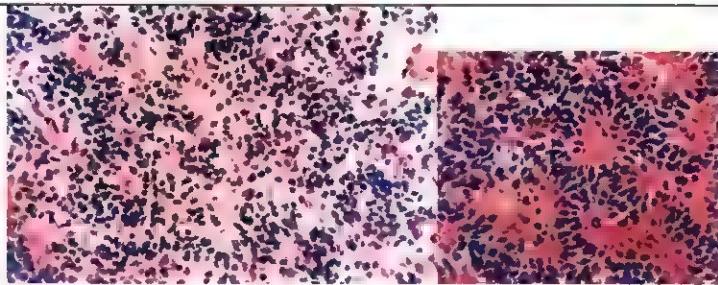
Glioblastoma



oligodendrogloma,



ependymoma •

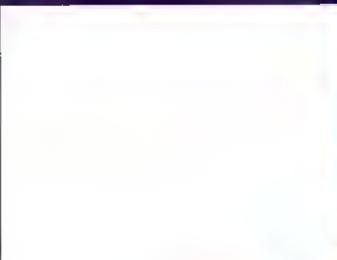
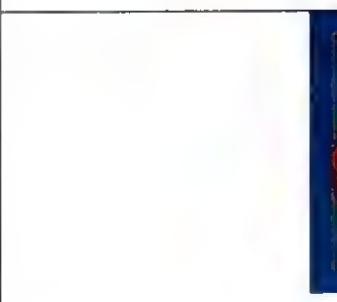
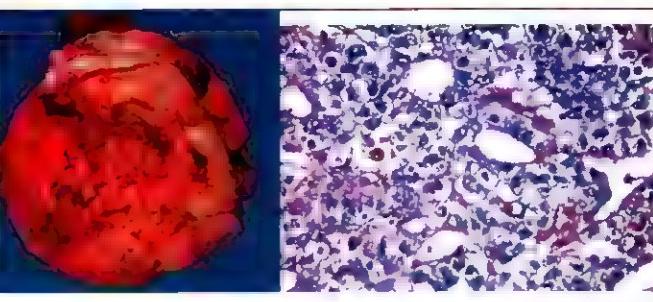
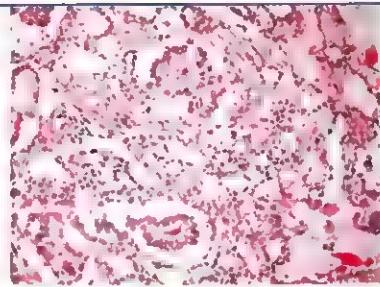
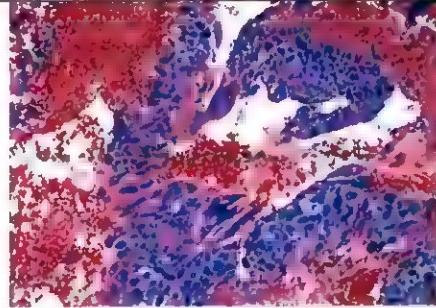
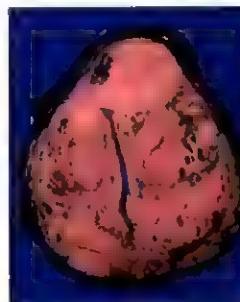
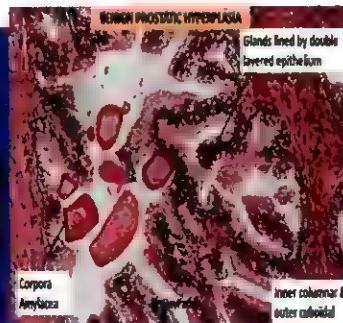


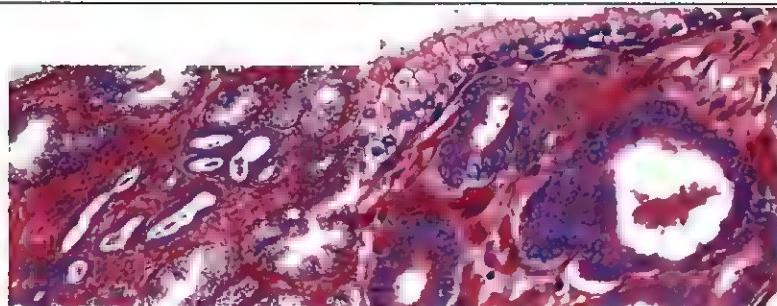
medulloblastoma,



Meningioma •

فصل سوم / دستگاه تناسلی مردانه و مجاری ادراری تحقیقی

		Seminoma
		Embryonal carcinoma
		Yolk sac tumor
		Choriocarcinoma.
	 <p>BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA Glands lined by double layered epithelium Corpora Ampullacea</p>	 <p>inner columnar &amp; outer cuboidal</p>



Adenocarcinoma of prostate

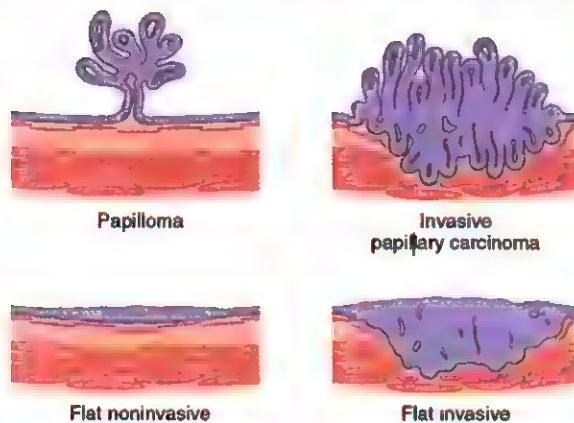
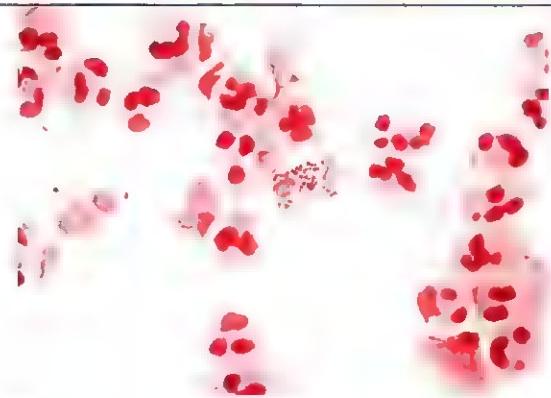
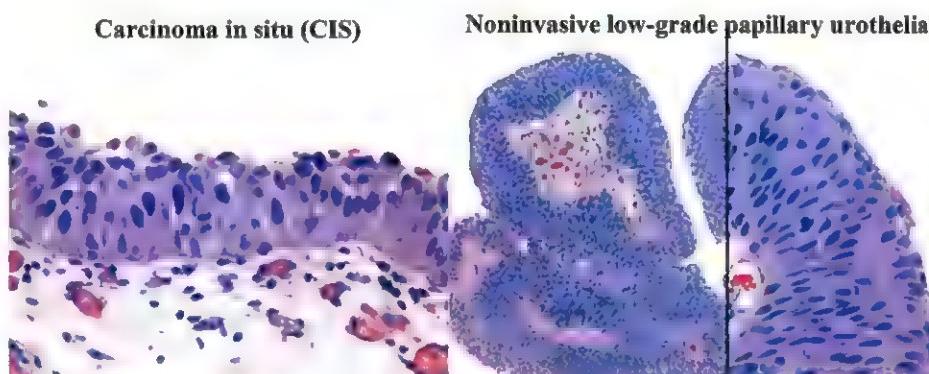


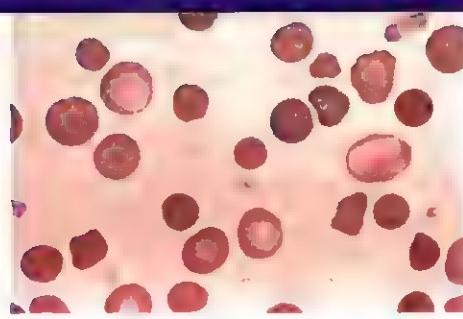
Fig. 18.15 Morphologic patterns of urothelial neoplasia.



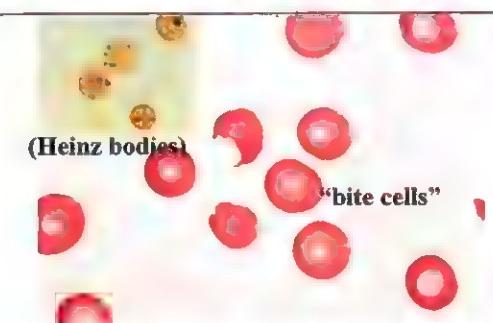
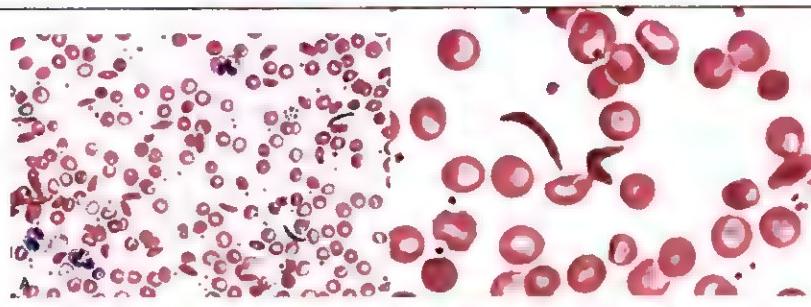
*Neisseria gonorrhoeae*

فصل چهارم / دستگاه خونساز و لنفوئید

Hereditary spherocytosis

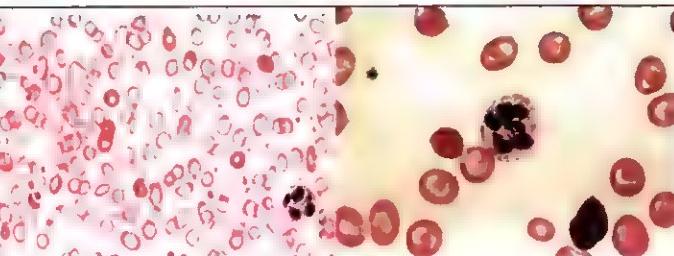
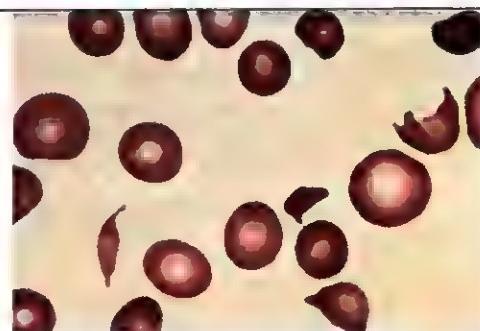


Sickle cell anemia



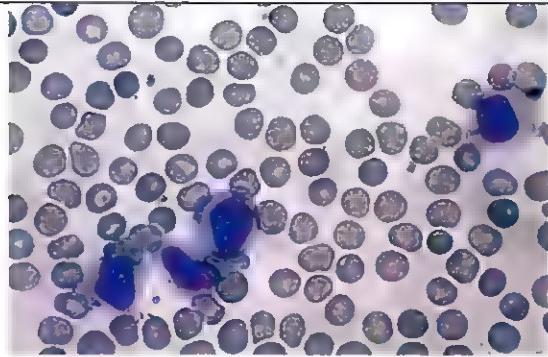
G6PD Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Microangiopathic hemolytic anemia

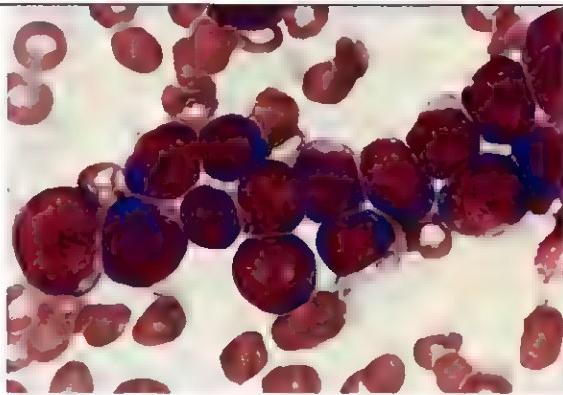


Iron deficiency anemia

Megaloblastic anemia



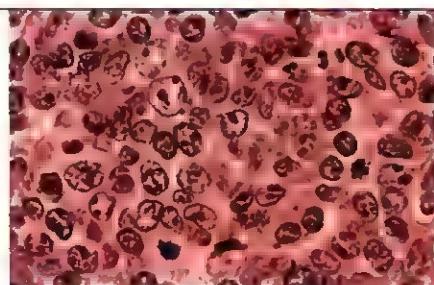
Atypical lymphocytes in infectious mononucleosis



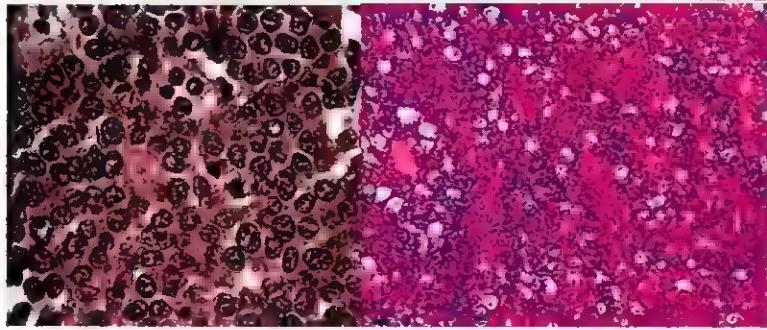
ALL.



Follicular lymphoma



Diffuse large B cell lymphoma



Burkitt lymphoma



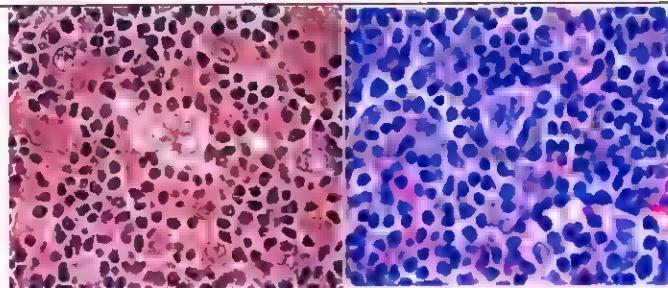
Multiple myeloma



Hodgkin lymphoma



Hodgkin lymphoma,  
nodular sclerosis type



Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte-predominant type



Primary myelofibrosis

Nonneoplastic vulvar epithelial disorders

Lichen sclerosus



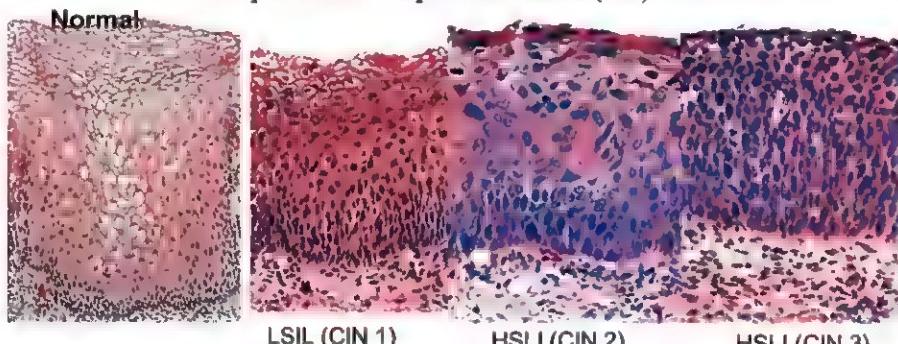
Lichen simplex chronicus

Paget disease of the vulva



squamous intraepithelial lesions (SIL)

Normal

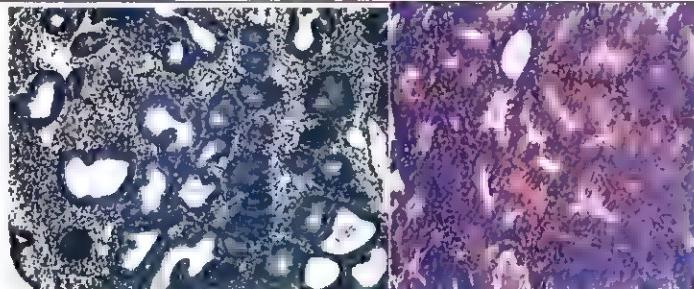


LSIL (CIN 1)

HSIL (CIN 2)

HSIL (CIN 3)

Endometrial hyperplasia

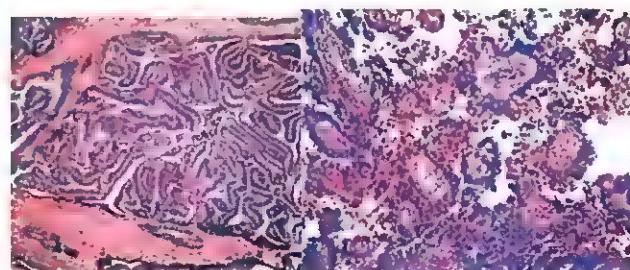


Hyperplasia without atypia

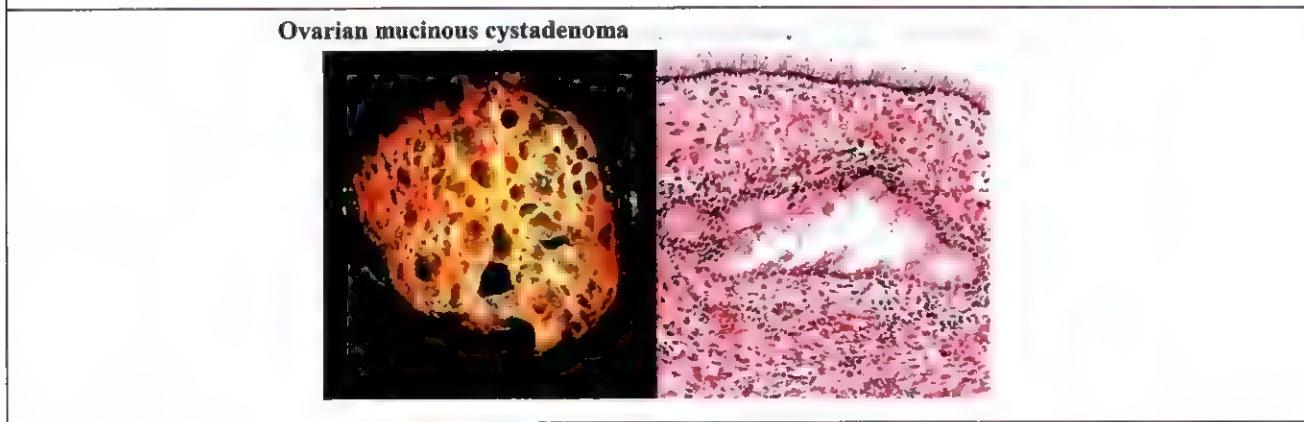
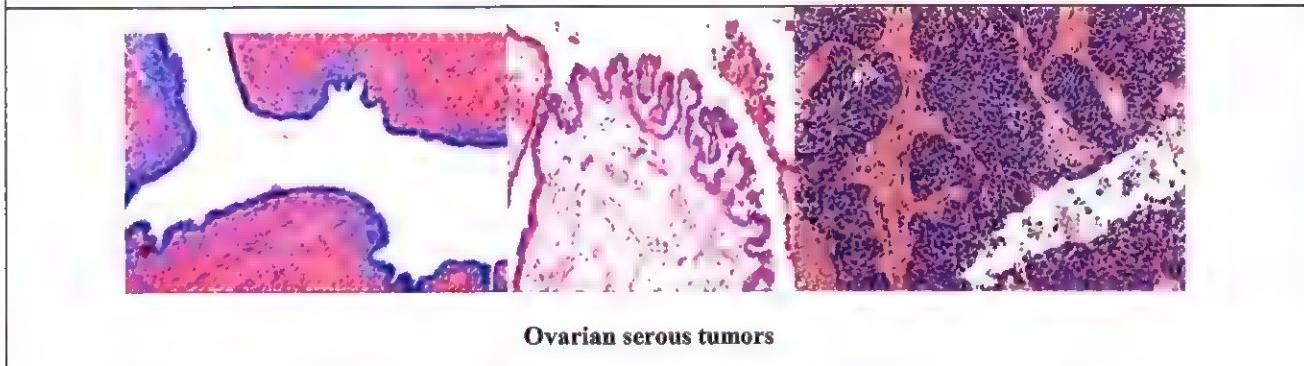
Hyperplasia with atypia

Endometrial carcinoma

Endometrioid



Serous



Complete hydatidiform mole



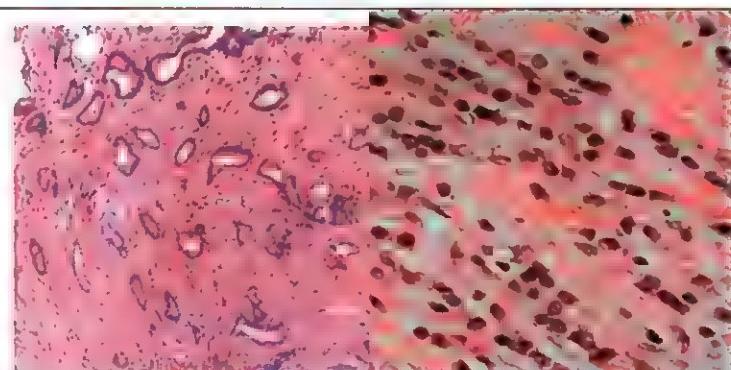
Fibroadenoma.



Phyllodes tumors

LCIS

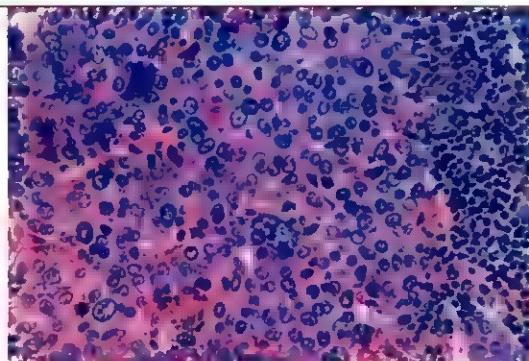
DCIS).



Invasive "ductal" carcinoma

Invasive Lobular carcinomas

Medullary carcinoma



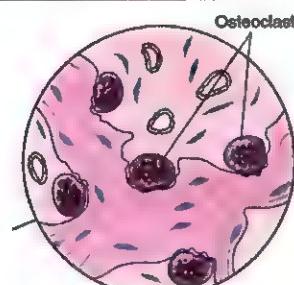
فصل ششم / دستگاه عضلانی اسکلتی

Hyperparathyroidism

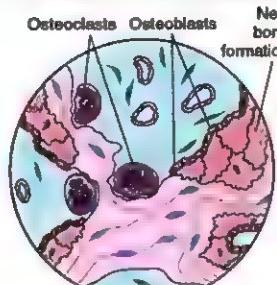


brown tumor

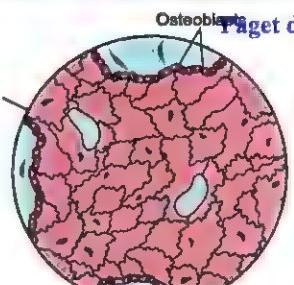
dissecting osteitis



OSTEOLYTIC PHASE



MIXED PHASE



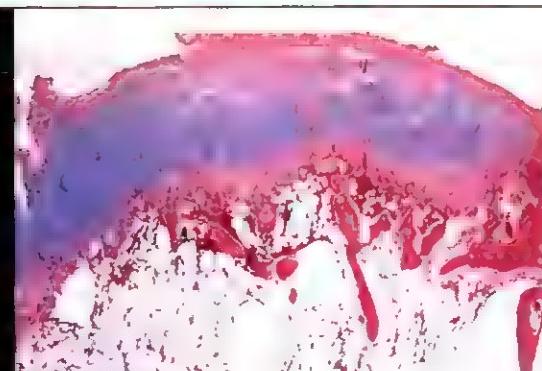
OSTEOOSCLEROTIC PHASE



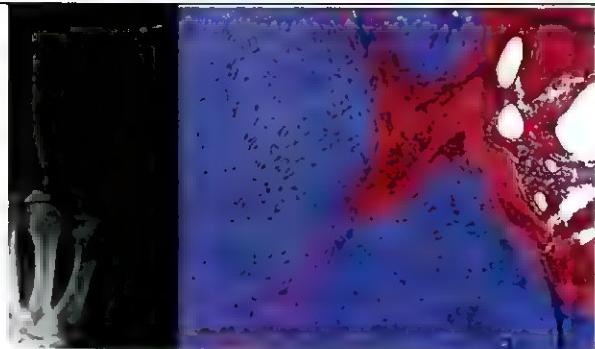
Paget disease



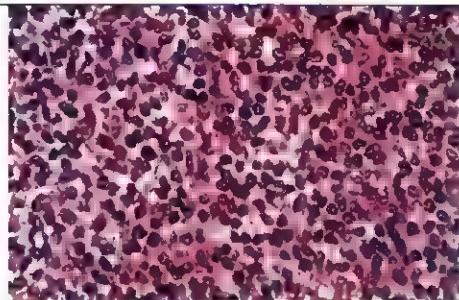
osteosarcoma.



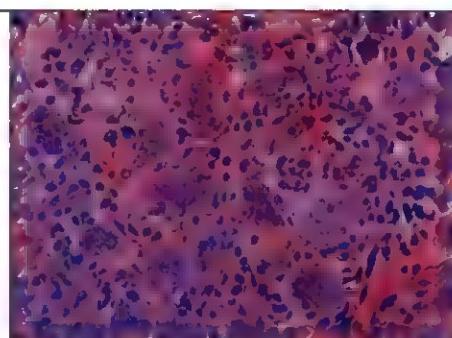
Osteochondroma



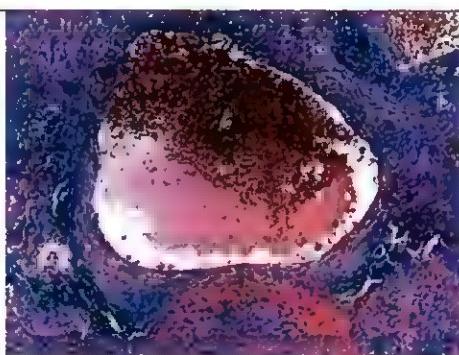
Enchondroma



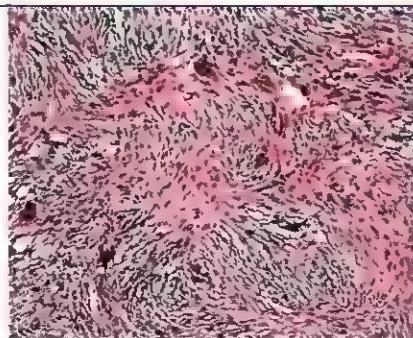
Ewing sarcoma



Giant cell tumor

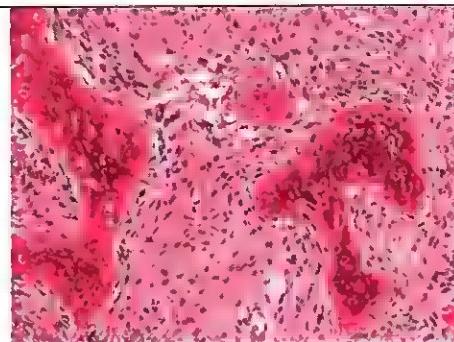


Aneurysmal bone cyst

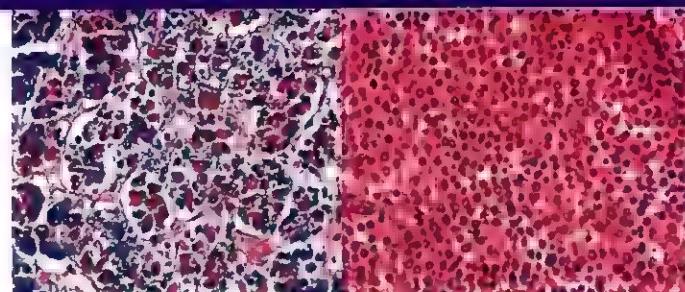


Nonossifying Fibroma= *fibrous cortical defect*

Fibrous dysplasia



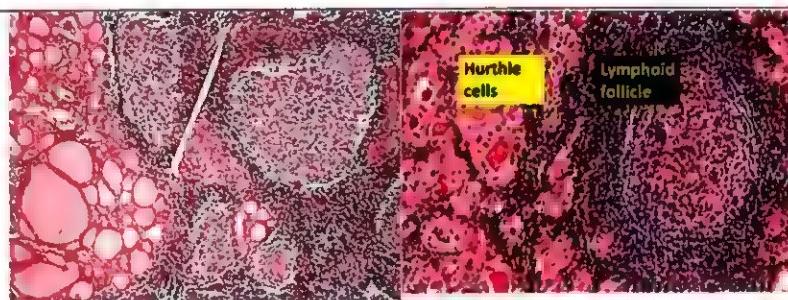
فصل هفتم / اندوكروين



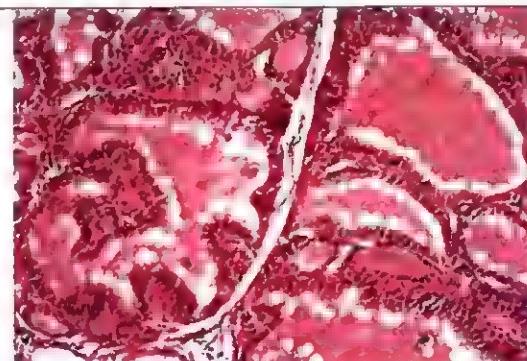
Normal anterior pituitary gland.

Pituitary adenoma

Hashimoto thyroiditis



Graves disease

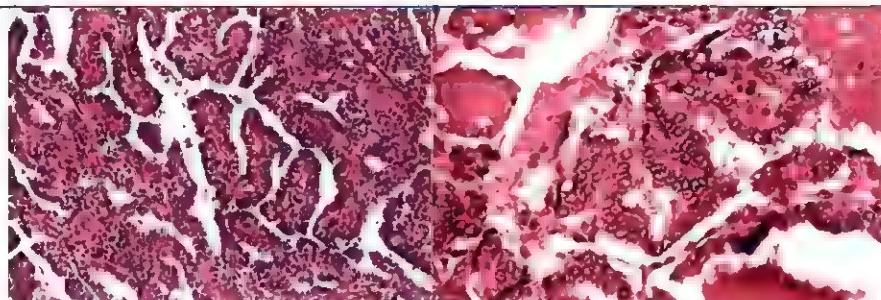


Multinodular goiter





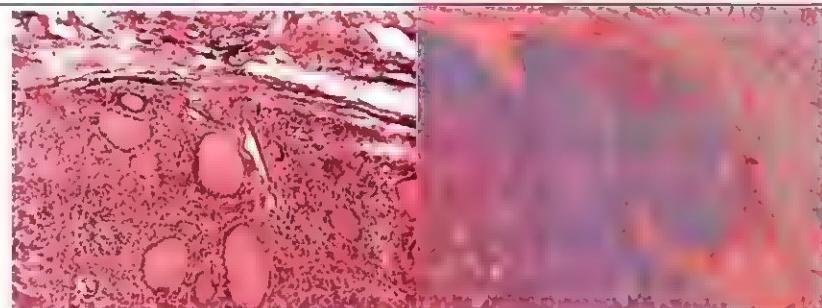
Follicular adenoma



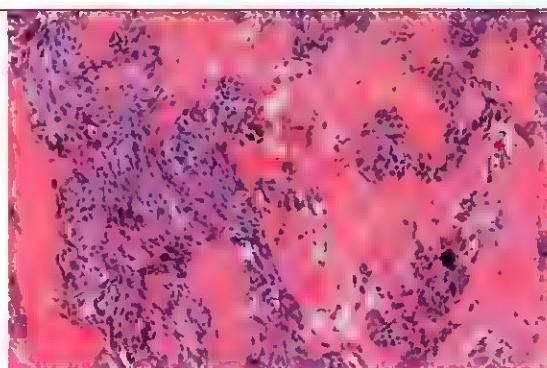
Papillary thyroid carcinoma



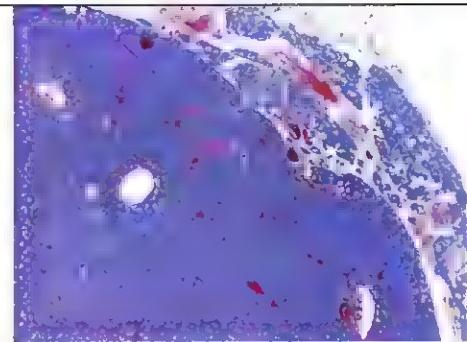
Papillary thyroid carcinoma



Follicular carcinoma



Medullary carcinoma of the thyroid



Chief cell parathyroid adenoma



renal hyaline arteriolosclerosis      thickening of tubular basement membrane (PAS)



Nodular glomerulosclerosis



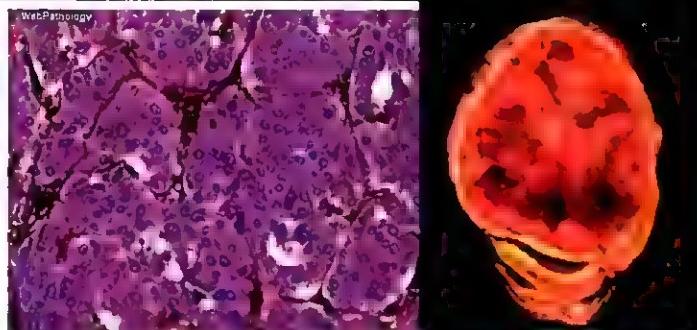
Diffuse hyperplasia of the adrenal



Adrenocortical adenoma



Adrenal carcinoma

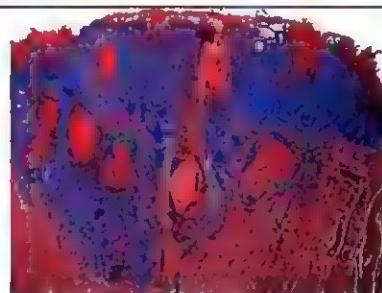


pheochromocytoma,

## فصل هشتم / حفره دهان و دستگاه گوارش



Leukoplakia.

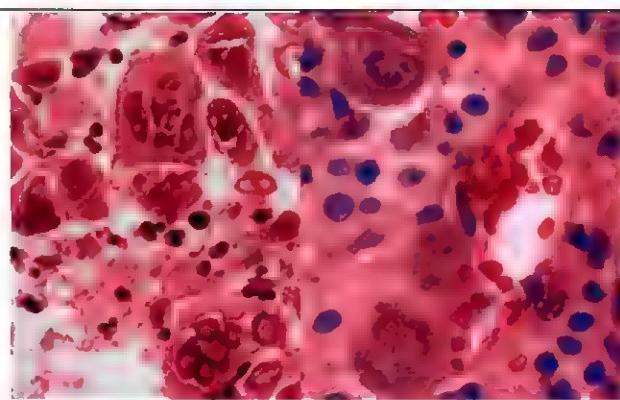


Oral squamous cell carcinoma

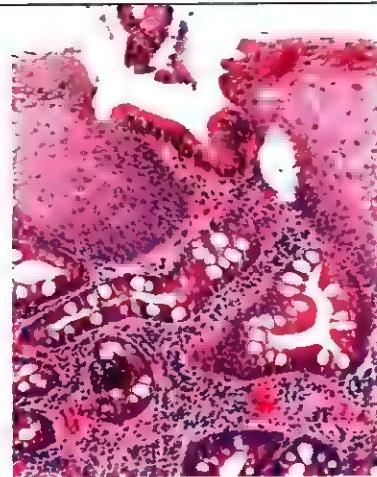


Pleomorphic adenoma

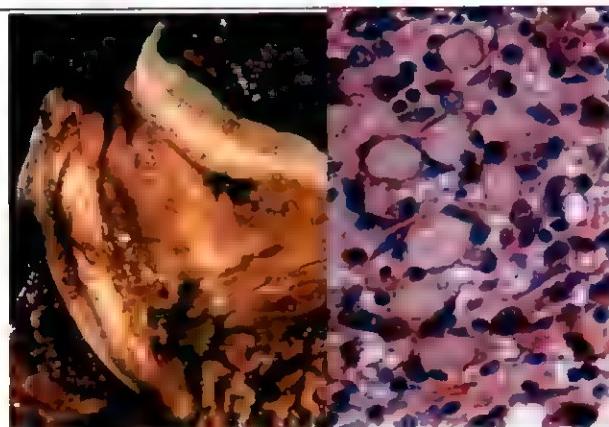
HSV



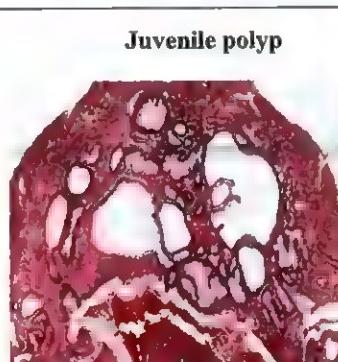
CMV



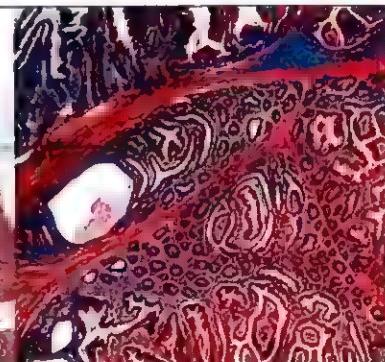
Barrett esophagus



Diffuse Type adenocarcinoma Of stomach

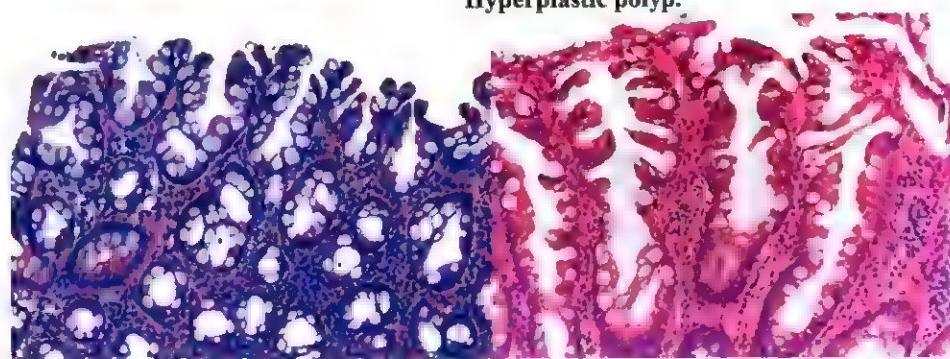


Juvenile polyp

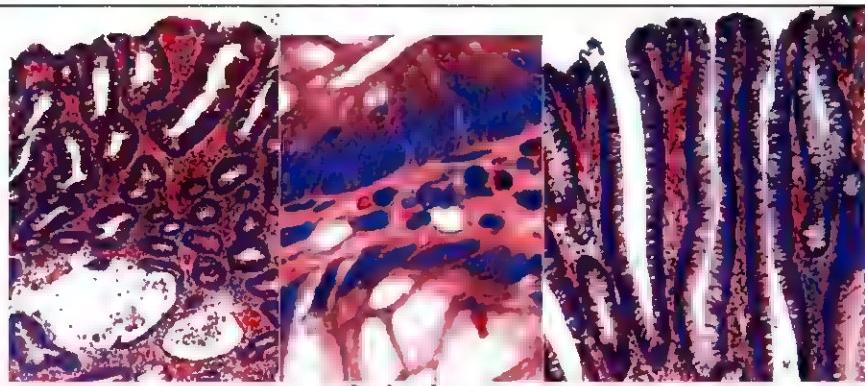


Hamartomatous polyps

Peutz-Jeghers polyp.



Hyperplastic polyp.



Tubular adenoma

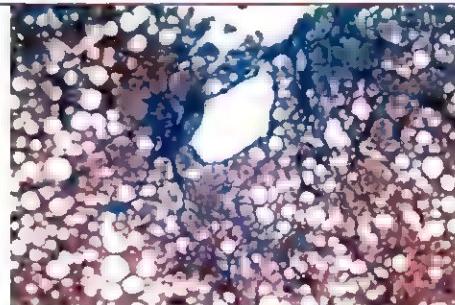
colonic adenomas

Villous adenoma

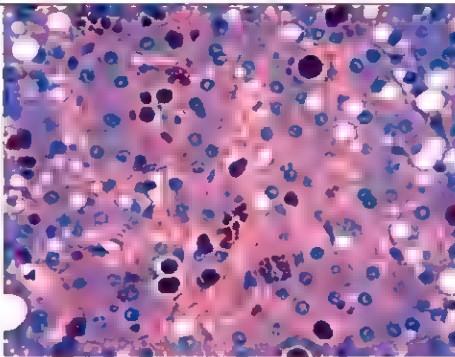
### فصل نهم / کبد و مجاری صفراوی



Alcoholic cirrhosis



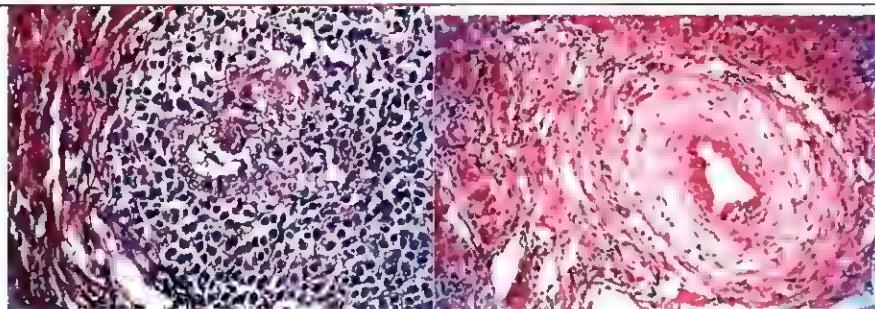
Fatty liver disease



$\alpha 1$ -Anti-trypsin deficiency.  
(PAS) stain



Cholestasis.

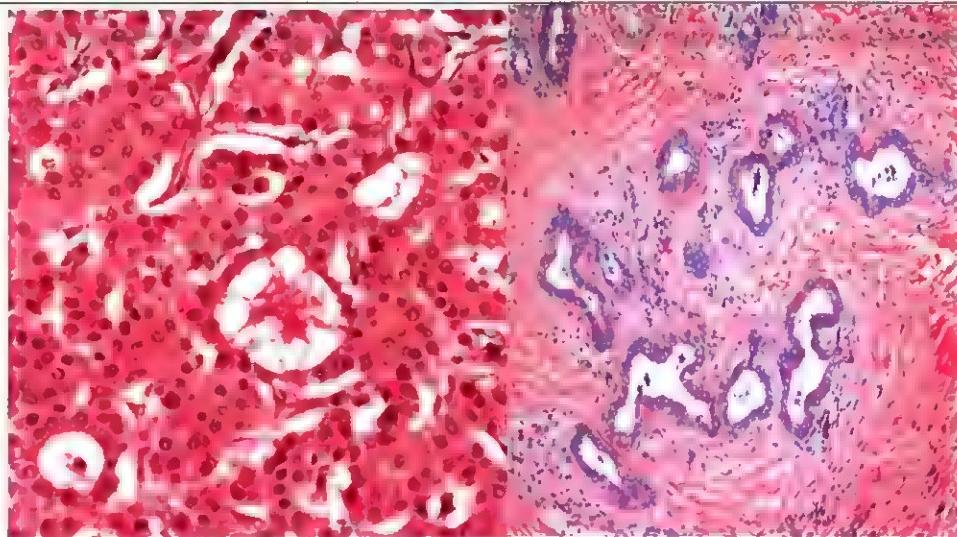


Primary biliary cirrhosis

Primary sclerosing cholangitis

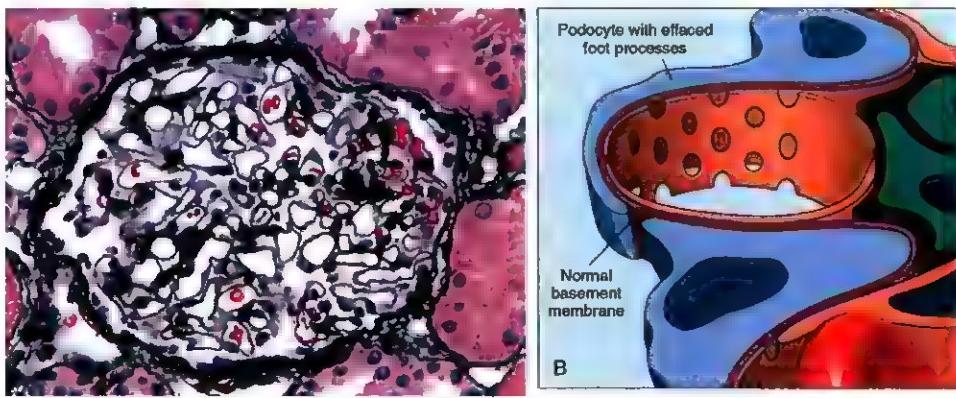
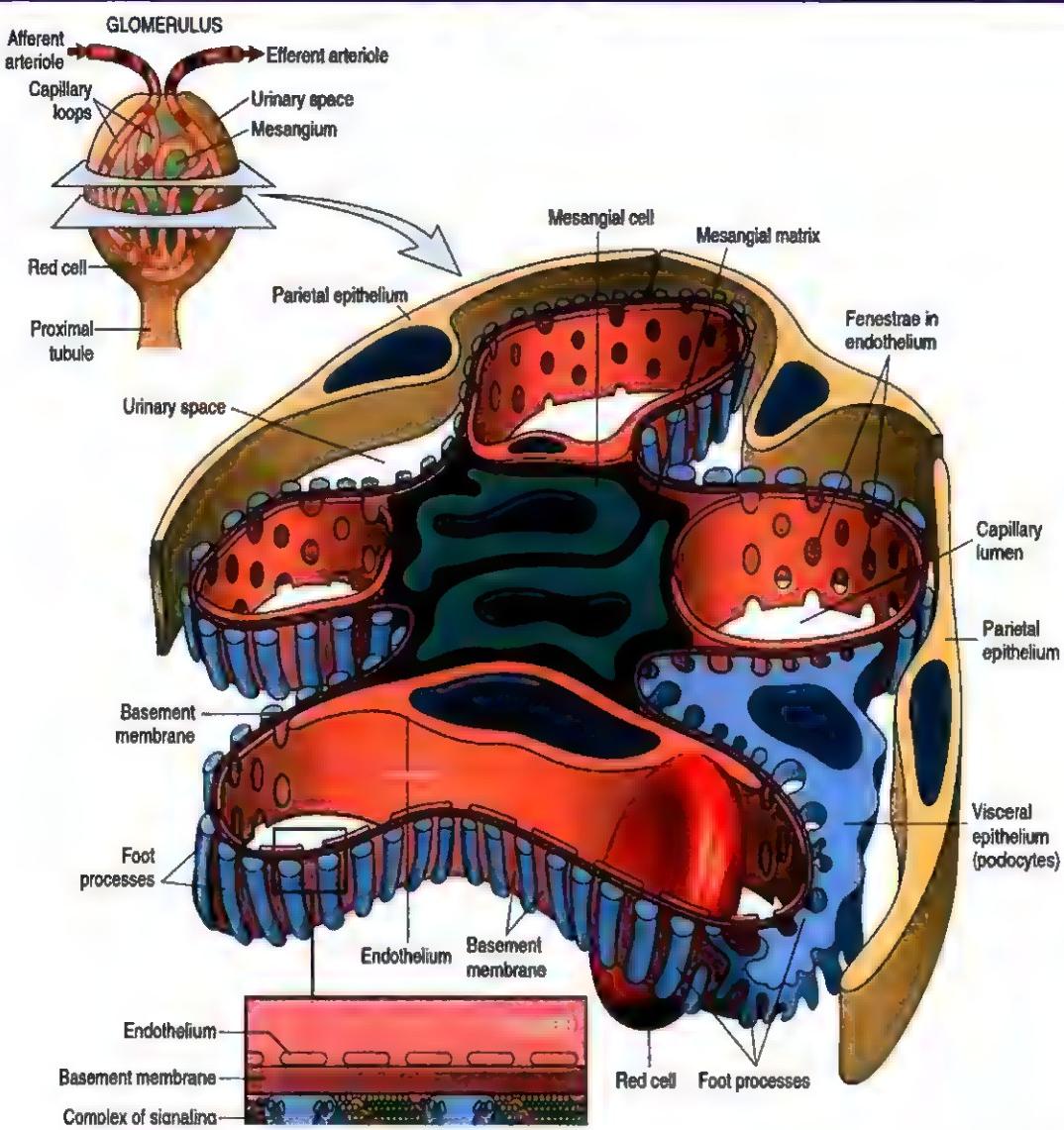


Acute passive congestion ("nutmeg liver").

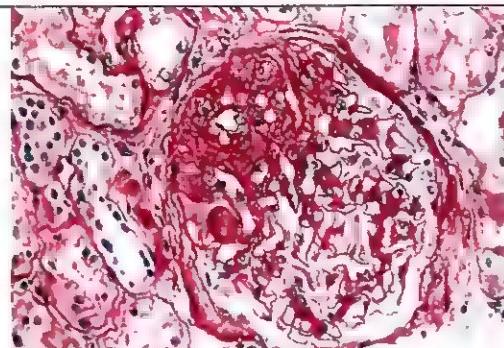


Hepatocellular carcinoma

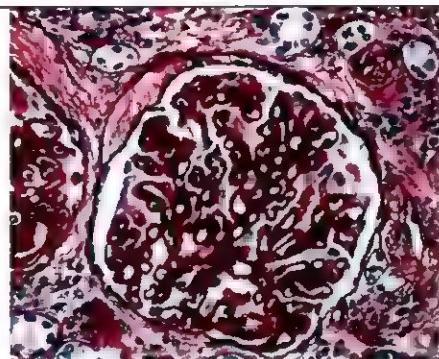
Cholangiocarcinoma.



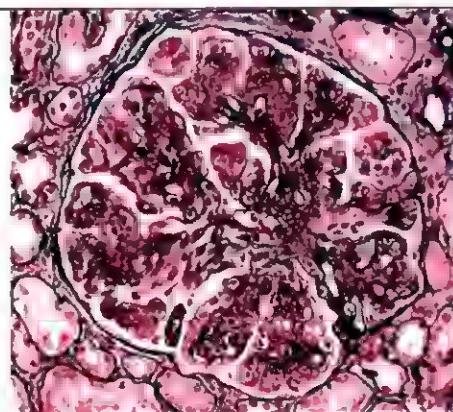
Minimal-change disease



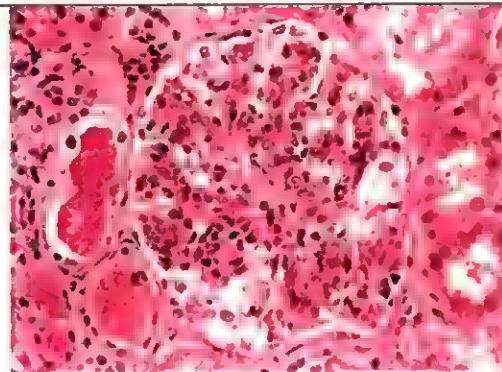
Focal and segmental glomerulosclerosis



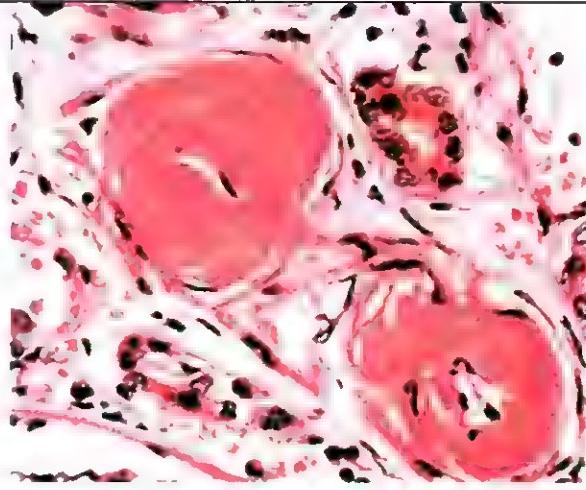
Membranous nephropathy



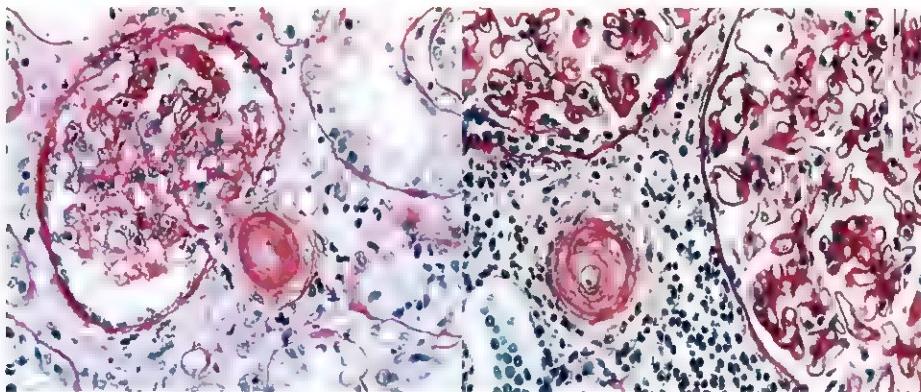
Membranoproliferative glomerulonephritis



Poststreptococcal glomerulonephritis



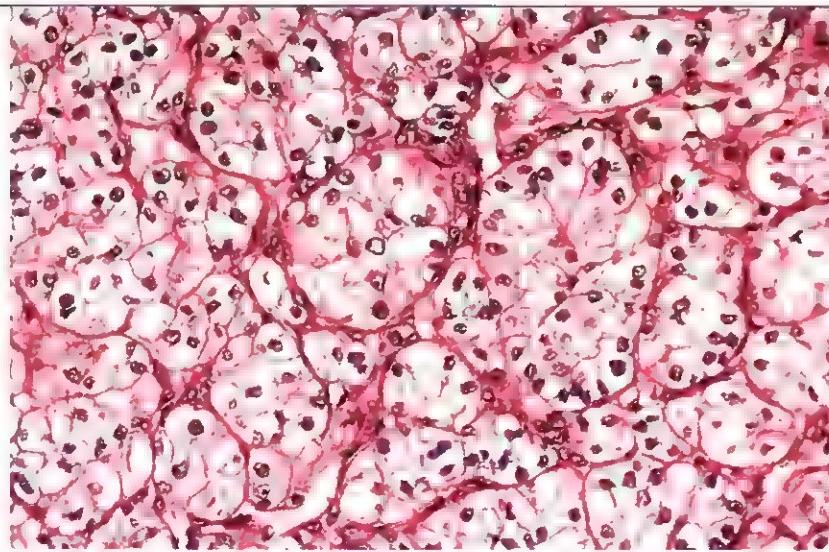
Malignant hypertension

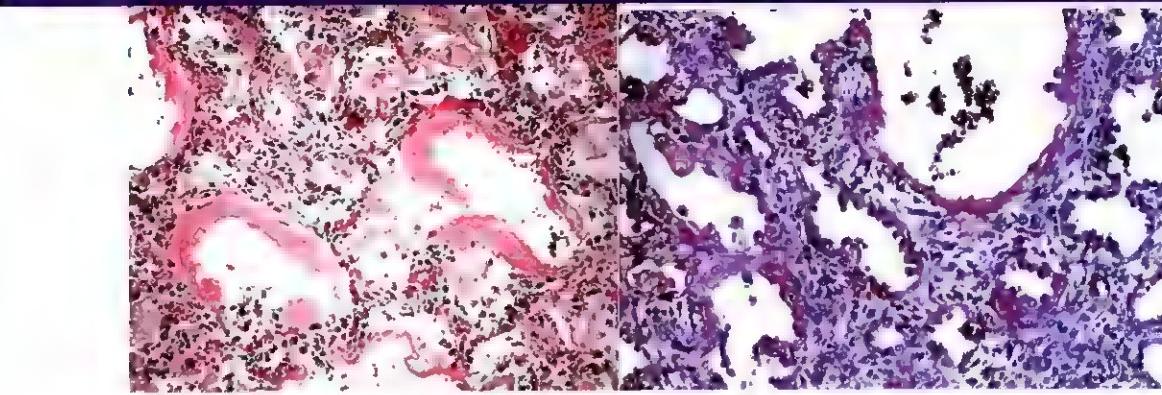


Fibrinoid necrosis

Hyperplastic arteriolosclerosis

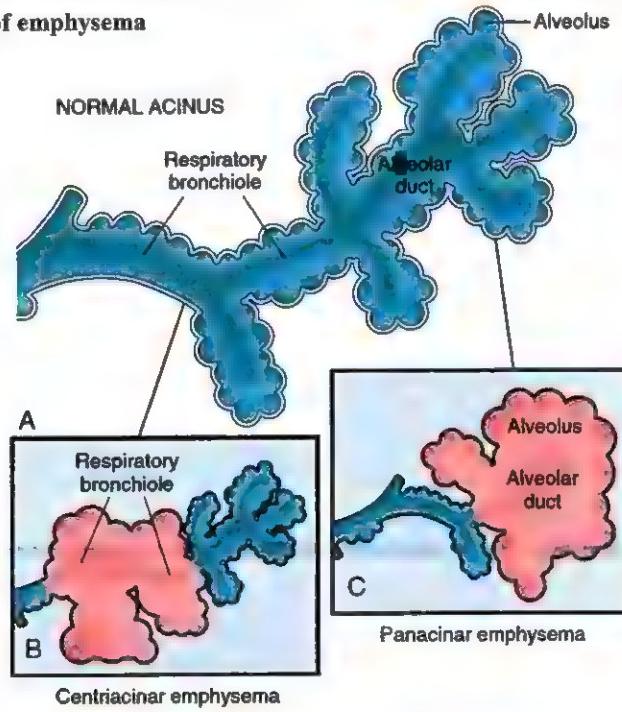
clear cell RCC



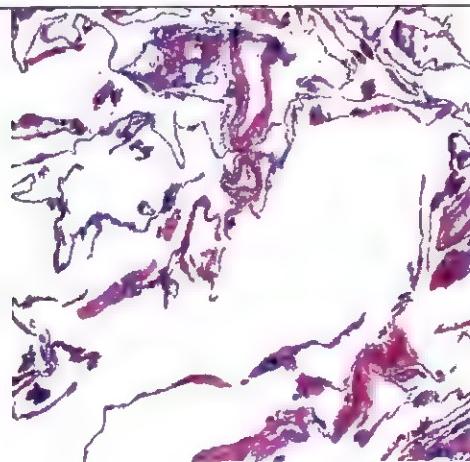


Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

Major patterns of emphysema

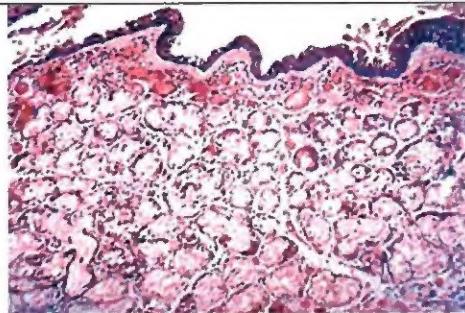


Pulmonary emphysema

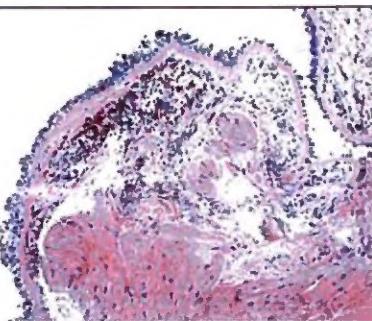




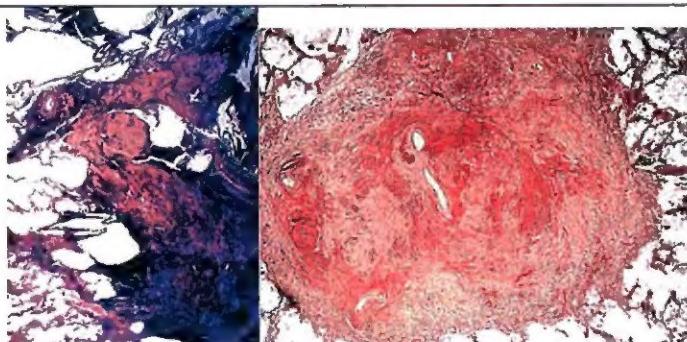
Bullous emphysema



Chronic bronchitis

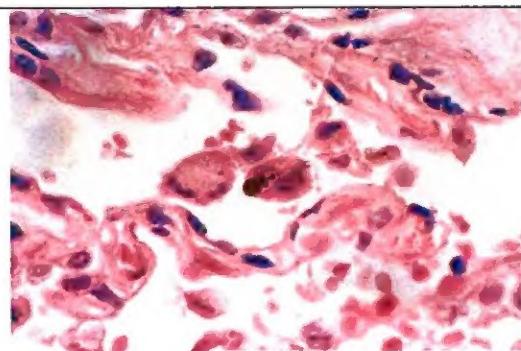


asthmatic patient



Progressive massive fibrosis in a coal worker

collagenous silicotic nodules.



asbestos body

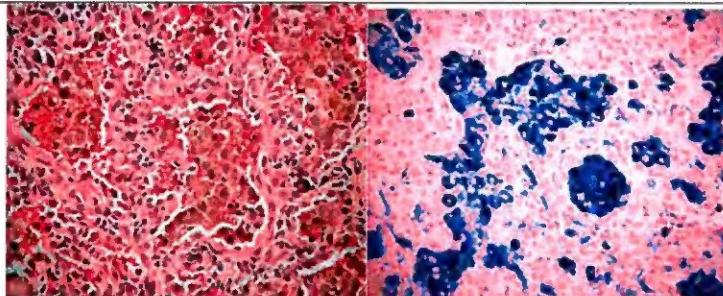


Asbestosis.



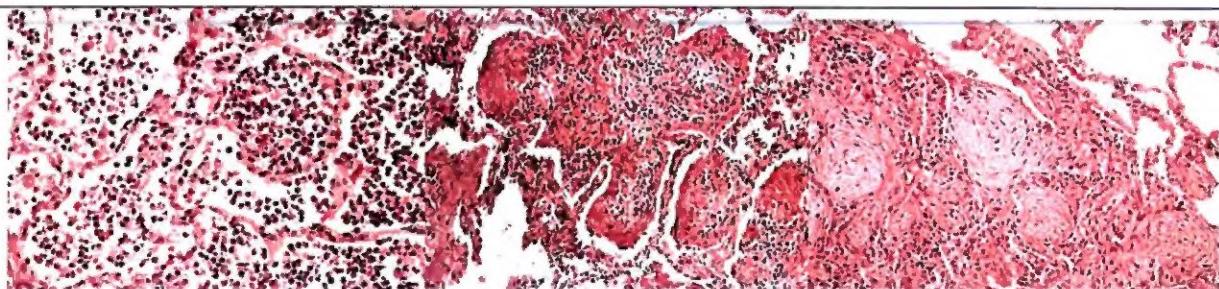
Large saddle embolus

wedge-shaped hemorrhagic pulmonary infarct

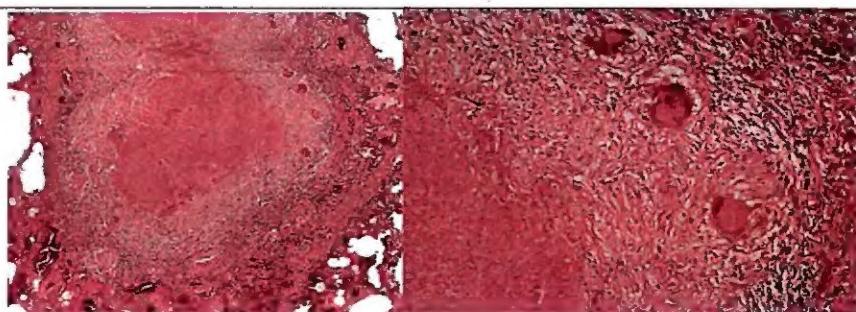


Diffuse alveolar hemorrhage syndrome

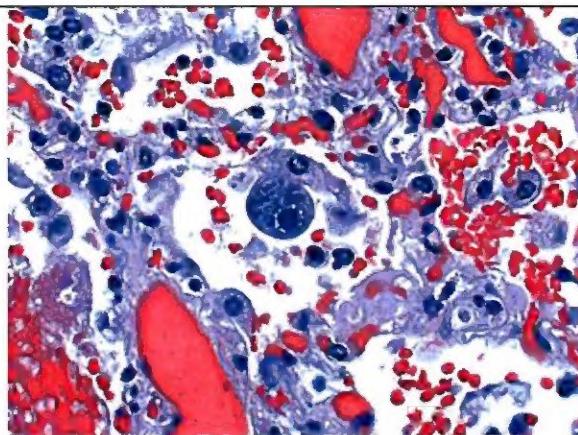
Prussian blue stain



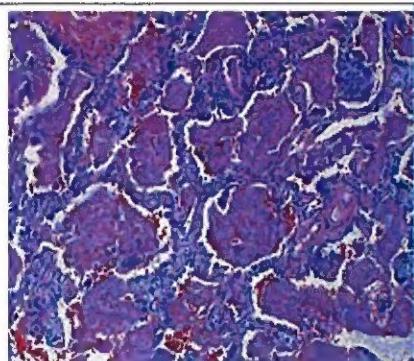
Acute pneumonia



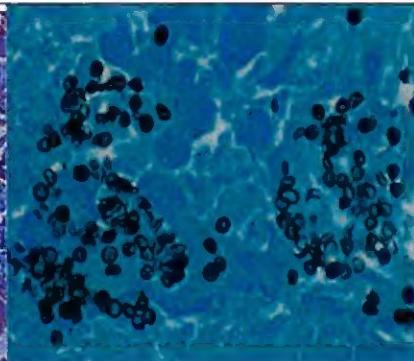
tuberculosis.



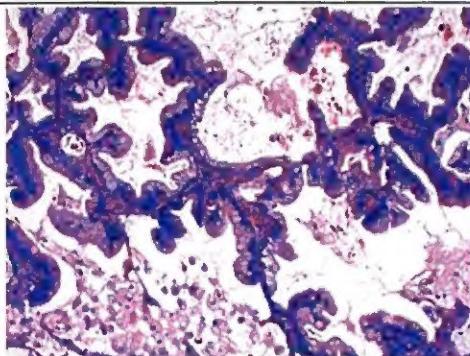
Cytomegalovirus



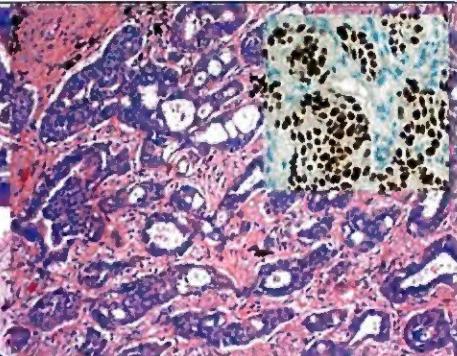
Pneumocystis pneumonia



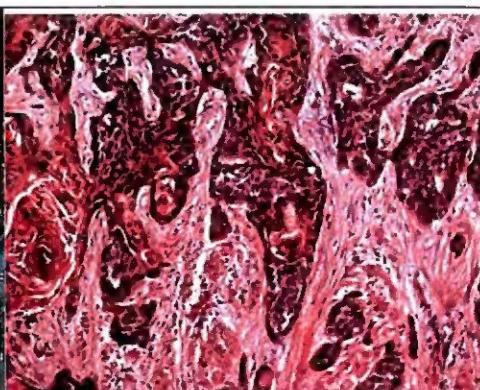
Silver stain



Adenocarcinoma in situ

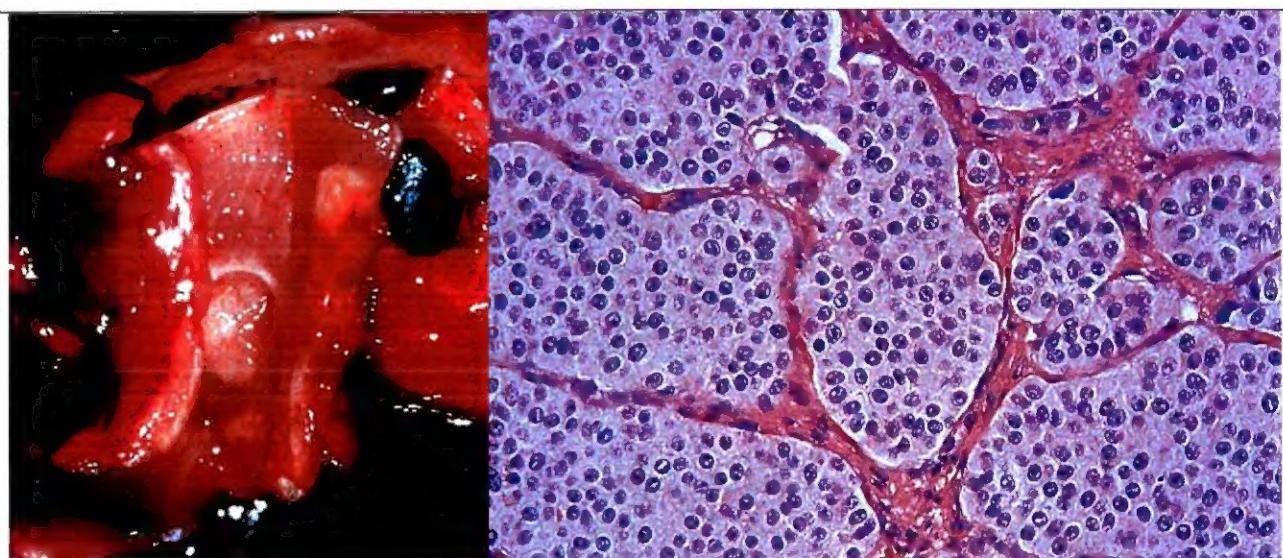
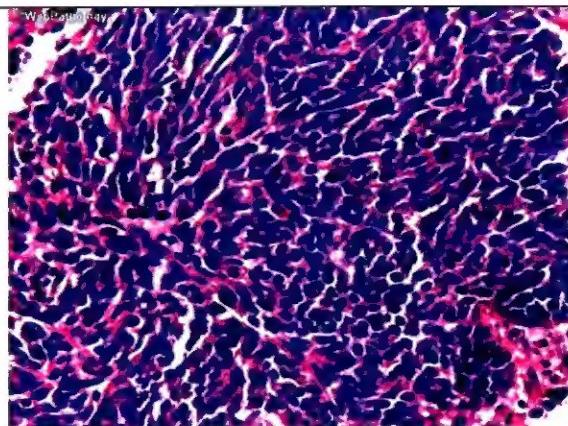


adenocarcinoma;



Squamous cell carcinoma

**Small cell carcinoma**



**Bronchial carcinoid**